



# I OGÓLNOPOLSKA KONFERENCJA „GUZY NEUROENDOKRYNNE PRZEWODU POKARMOWEGO”

Warszawa  
18–19 listopada 2005 roku

## Organizatorzy

Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze  
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

## pod auspicjami:

Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego  
Polskiego Towarzystwa Chirurgicznego  
Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej  
Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego  
Polskiego Towarzystwa Onkologicznego  
Polskiego Towarzystwa Patologów  
Stowarzyszenia Chorych Na Guzy Neuroendokrynne

## PROGRAM

**18.11.2005 r. (piątek)**

12.00–12.15      **Otwarcie konferencji**  
przewodnicząca Komitetu Naukowego Konferencji Prof. dr hab. med. B. Kos-Kudła

### SESJA I

*Przewodniczący: Prof. dr hab. med. A. Lewiński, Prof. dr hab. med. M. Karbownik*

12.15–12.55      **Biochemical analysis and localisation procedures in the diagnosis of GEP/NET**  
Prof. K. Öberg (Uppsala)

12.55–13.15      **Epidemiologia i podział kliniczny guzów GEP**  
Dr hab. med. M. Bolanowski (Wrocław)

13.15–13.30      **Rakowiaki przewodu pokarmowego**  
Dr hab. med. W. Zgliczyński (Warszawa)

13.30–13.45      **Gastrinoma — objawy kliniczne, diagnostyka i leczenie**  
Prof. dr hab. med. L. Paradowski (Wrocław)

13.45–14.00      **Insulinoma — aspekty patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne**  
Dr hab. med. B. Marek (Zabrze)

14.00–14.20      **Biologia molekularna guzów GEP**  
Prof. dr hab. med. B. Jarzab (Gliwice)

14.20–15.00      **Dyskusja**

**SESJA II***Przewodniczący: Prof. dr hab. med. A. Milewicz, Prof. dr hab. med. M. Pawlikowski*

- 16.00–16.45 **Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours**  
Prof. B. Wiedenmann (Berlin)
- 16.45–17.30 **The role of nuclear medicine in GEP/NET: diagnosis and therapy**  
Prof. W.W. de Herder (Rotterdam)
- 17.30–17.50 **Rola receptorów somatostatynowych w diagnostyce i terapii guzów neuroendokrynnych**  
Prof. dr hab. med. M. Pawlikowski (Łódź)
- 17.50–18.00 **Dyskusja**

**19.11.2005 r. (sobota)****SESJA III***Przewodniczący: Prof. dr hab. med. S. Zgliczyński, Prof. dr hab. med. L. Królicki*

- 8.00–8.30 **Rola klasyfikacji histopatologicznej w diagnostyce i rokowaniu guzów neuroendokrynnych**  
Dr hab. med. A. Nasierowska-Guttmejer (Warszawa)
- 8.30–8.50 **Markery biochemiczne guzów neuroendokrynnych GEP**  
Prof. dr hab. med. B. Kos-Kudła (Zabrze)
- 8.50–9.10 **Diagnostyka radionuklidowa w guzach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego**  
Prof. dr hab. med. L. Królicki (Warszawa)
- 9.10–9.25 **Rola endoskopowego USG w diagnostyce GEP**  
Dr med. W. Latos (Bytom)
- 9.25–9.40 **Rola pozytonowej tomografii emisyjnej w diagnostyce guzów neuroendokrynnych**  
Prof. dr hab. med. R. Junik (Bydgoszcz)
- 9.40–10.10 **Badania lokalizacyjne w guzach GEP — omówienie przypadków:**
- 9.40–9.50 **Rzadki przypadek występowania chłoniaka plazmablastycznego kątnicy (*Plasmablastic lymphoma* CD138+) u chorego z późno rozpoznanym rakiem neuroendokrynnym jelita grubego**  
Dr med. W. Foltyn i wsp. (Zabrze)
- 9.50–10.00 **Znaczenie nowego analogu somatostatyny znakowanego <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Octreotate (<sup>99m</sup>Tc-Octreotate) w diagnostyce lokalizacyjnej i planowaniu leczenia guzów neuroendokrynnych**  
Dr med. A. Hubalewska-Dydejczyk i wsp. (Kraków)
- 10.00–10.10 **Wyniki chirurgicznego leczenia organicznego hiperinsulinizmu**  
Dr med. A. Zieliński i wsp. (Warszawa)
- 10.10–10.30 **Dyskusja**

**SESJA IV***Przewodniczący: Prof. dr hab. med. B. Jarząb, Prof. dr hab. med. A. Szawłowski*

- 11.00–11.20 **Chirurgiczne leczenie guzów neuroendokrynnych (NET) układu pokarmowego (GEP)**  
Prof. dr hab. med. A. Szawłowski (Warszawa)
- 11.20–11.35 **Guzy endokryne przewodu pokarmowego w materiale własnym**  
Prof. dr hab. med. T. Popiela, Dr med. J. Legutko (Kraków)
- 11.35–11.55 **Leczenie farmakologiczne guzów GEP**  
Dr hab. med. G. Meleń-Mucha (Łódź)
- 11.55–12.15 **Celowana terapia radioizotopowa guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego za pomocą znakowanych analogów somatostatyny**  
Dr med. J. Ćwikła (Warszawa)
- 12.15–13.00 **Dyskusja**

## SESJA V — plakatowa

Przewodniczący: Dr hab. med. M. Bolanowski, Dr hab. med. G. Meleń-Mucha

1. **Rakowiaki przewodu pokarmowego**  
Dr med. R. Anielski i wsp. (Kraków)
2. **Trudności diagnostyczne u chorego z rakiem neuroendokrynnym trzustki**  
Dr med. A. Babińska i wsp. (Gdańsk)
3. **Przypadek współistnienia rakowiaka jelita cienkiego i pierwotnej nadczynności przytarczyc**  
Dr med. G. Bednarek-Tupikowska i wsp. (Wrocław)
4. **Nieoperacyjny rakowiak krezki u 40-letniej kobiety — skuteczna stabilizacja choroby długotrwałą terapią analogiem somatostatyny**  
Dr med. K. Błaut i wsp. (Gdańsk)
5. **Antagoniści GHRH — nie konkurencja, lecz cenne uzupełnienie leczenia analogami somatostatyny**  
Dr med. R. Brackowski i wsp. (Bytom)
6. **Przypadek wyspiaka trzustki wydzielającego insulinę u 18-letniej ciężarnej**  
Dr med. H. Fuchs i wsp. (Szczecin)
7. **Rakowiak z towarzyszącym zespołem Cushinga, opis przypadku**  
Dr med. A. Gilis-Januszewska i wsp. (Kraków)
8. **Rakowiak żołądka jako wzrastający problem kliniczny — postępy w diagnostyce i ocena skuteczności leczenia w materiale własnym**  
Dr med. A. Hubalewska-Dydejczyk i wsp. (Kraków)
9. **<sup>90</sup>Y-DOTA-TATE i Sandostatin LAR w leczeniu rozsianego rakowiaka oskrzela, opis przypadku**  
Dr med. A. Hubalewska-Dydejczyk i wsp. (Kraków)
10. **Przypadek powikłanego rakowiaka jelita grubego**  
Dr med. A. Kaczka i wsp. (Łódź)
11. **Nowa metoda obrazowania insulinoma za pomocą radiofarmaceutyku <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TATE (Tektrotyd) na przykładzie dwóch chorych**  
Dr med. G. Kamiński i wsp. (Warszawa)
12. **Zastosowanie oktreotydu w leczeniu objawowym chorych z guzami neuroendokrynnymi — doświadczenia własne**  
Dr med. M. Kamiński i wsp. (Bydgoszcz)
13. **Insulinoma, mylnie rozpoznany i leczony jako padaczka**  
Dr med. A. Lewczuk i wsp. (Gdańsk)
14. **Znaczenie endoskopowej ultrasonografii (EUS) w lokalizacji insulinoma, opis przypadku**  
Dr med. E. Mikina i wsp. (Kielce)
15. **Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego w materiale klinicznym**  
Dr med. P. Myśliwiec i wsp. (Białystok)
16. **Czy jesteśmy bezradni wobec przypadków guzów neuroendokrynnych u młodzieży?**  
Dr med. A. Stefański i wsp. (Szczecin)
17. **Diagnostyka raka neuroendokrynnego z przerzutami do tarczycy**  
Dr med. J. Strzelczyk i wsp. (Zabrze)
18. **Trzykrotne zastosowanie preparatu <sup>90</sup>Y-DOTA-TATE w leczeniu rozsianego nowotworu produkującego ACTH oraz gastrynę**  
Dr med. N. Szaluś i wsp. (Warszawa)
19. **Nietypowa lokalizacja i przebieg kliniczny carcinoidu, opis przypadku**  
Dr med. A. Szymańska-Chabowska i wsp. (Wrocław)

20. **Guz neuroendokrynnny trzustki jako składowa zespołu MEN 1, opis przypadku**  
Dr med. M. Szymonek i wsp. (Kielce)
21. **Wykorzystanie scyntygrafii z analogiem somatostatyny znakowanym <sup>111</sup>In (Octreoscan) w leczeniu chorej z guzem neuroendokrynnym trzustki, opis przypadku**  
Dr med. M. Szymonek i wsp. (Kielce)
22. **Przypadek rakowiaka opuszki dwunastnicy**  
Dr med. B. Woźniak i wsp. (Łódź)
  
- 15.00–16.00 **Prezentacja ustna wybranych prac**
- 15.00–15.10 **8-letni przebieg złośliwego rakowiaka uchyłka Meckela**  
Dr med. A. Zemczak i wsp. (Zabrze)
- 15.10–15.20 **<sup>90</sup>Y-DOTA-TATE w leczeniu guzów neuroendokrynnnych**  
Dr med. D. Handkiewicz-Junak i wsp. (Gliwice)
- 15.20–15.30 **Chirurgiczne leczenie neuroendokrynnnych guzów trzustki — doświadczenie jednego ośrodka**  
Dr med. A. Cichocki i wsp. (Warszawa)
- 15.30–15.40 **Pięcioletnia remisja rakowiaka oskrzela wydzielającego GHRH z objawami akromegalii**  
Dr hab. med. M. Bolanowski i wsp. (Wrocław)
- 15.40–15.50 **Zespół ektopowego wydzielania ACTH w przebiegu wysokozróżnicowanego raka neuroendokrynnego trzustki, opis przypadku**  
Dr med. A. Lewczuk i wsp. (Gdańsk)
- 16.00–16.15 **Podsumowanie i zakończenie konferencji**  
Prof. dr hab. med. B. Kos-Kudła

## SESJA I — wykłady

**Biochemical analysis and localisation procedures in the diagnosis of GEP/NET****Prof. Kjell Öberg**

Endocrinologic Oncology, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden

**Epidemiologia i podział kliniczny guzów GEP****Dr hab. med. Marek Bolanowski**

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM, Wrocław

Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego, żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, *gastroenteropancreatic tumor*) to heterogenna grupa nowotworów wywodzących się z gruczołów wewnętrznego wydzielania, grup komórek endokrynnych mieszczących się wewnątrz tkanek gruczołowych oraz komórek endokrynnych rozproszonych wśród komórek egzokrynnych przewodu pokarmowego. Zapadalność na te nowotwory wynosi 10–13 przypadków na 1 000 000 mieszkańców rocznie. Guzy typu GEP stanowią około 70% wszystkich guzów neuroendokrynnych oraz 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Występują z podobną częstością u obu płci, szczyt zapadalności przypada na 6. dekadę życia. Guzy GEP mogą być czynne bądź nieczynne wydzielniczo, mogą wydzielać aminy biogenne, peptydy, hormony eutopowe, a także ektopowe. Występują sporadycznie lub w przebiegu zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (*multiple endocrine neoplasia*) MEN-I i MEN-II. Najczęstszymi z nich są rakowiaki (ok. 50% wszystkich GEP), następnie insulinoma, gastrinoma, rzadziej występują VIP-oma, glukagonoma, PP-oma, somatostatinoma, neurotensinoma, grelinoma.

Objawy kliniczne zależą od substancji wydzielanych przez guzy. Guzy GEP rzadko (< 1%) manifestują się nieprawidłową glikemią (hipo- lub hiperglikemią), chorobą wrzodową, osutką skóry. Guzy niewydzielające (nieczynne hormonalnie) mogą dawać niecharakterystyczne objawy: bóle brzucha, żółtaczkę mechaniczną, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego. Guzy GEP w większości są złośliwe (z wyjątkiem insulinoma), jednak stopień ich złośliwości jest bardzo zróżnicowany w zależności od rodzaju guza. Mogą dawać przerzuty drogą krwi i chłonki do wątroby, kości, węzłów chłonnych. Przerzuty są najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów, przeżycie 5-letnie osiąga mniej niż 50% tych chorych. Niekorzystne rokowniczo są ponadto wiek powyżej 50. roku życia, płeć męska, lokalizacja zmiany w trzustce bądź jelicie grubym, wielkość zmiany i głębokość penetracji tkanek, obecność objawów klinicznych w chwili

rozpoznania. Podobnie, rokowanie pogarszają niemożność leczenia operacyjnego, duże stężenie markerów aktywności choroby oraz wysokie wartości wskaźników proliferacyjnych. Guzy GEP cechują się początkowo skrytym, podstępym przebiegiem. Niecharakterystyczne objawy utrzymujące się przez wiele lat mogą być bagatelizowane, a zwykle są stwierdzane w zaawansowanym stadium. Stąd świadomość ich występowania może być niezwykle ważna dla wczesnego rozpoznania i możliwości skutecznego leczenia.

**Słowa kluczowe:** epidemiologia guzów GEP, podział kliniczny guzów GEP

**Rakowiaki przewodu pokarmowego****Dr hab. med. Wojciech Zgliczyński**

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa

Rakowiak to guz neuroendokrynnny, rozwijający się w narządach pochodzących z pierwotnej cewy jelitowej (prajelita). Mimo wielu podobieństw guzy te mają jednak różne podłoże molekularne, związane z lokalizacją. Dlatego tradycyjny podział rakowiaków, oparto na pochodzeniu guza z:

- 1) proksymalnej części prajelita (*foregut*): rakowiaki grasicy, oskrzeli, płuca, żołądka, górnej części dwunastnicy i trzustki;
- 2) środkowej części prajelita (*midgut*): rakowiaki dolnej części dwunastnicy, jelita czczego i krętego, wyrostka robaczkowego i okrężnicy wstępującej;
- 3) dystalnej części prajelita (*hindgut*): rakowiaki poprzecznicy, okrężnicy zstępującej i odbytnicy — ma dla klinicy głównie znaczenie praktyczne.

Rakowiaki typu *foregut* mogą wydzielać wiele różnych peptydów (np. ACTH, GHRH, ADH, histaminę, somatostatynę) i do 15% przypadków mogą składać się na zespół MEN 1. Obecnie postuluje się, aby tylko guzy typu *midgut*, zbudowane z komórek srebrochłonnych jelit (EC, *enterochromaffin cell*), wydzielające serotoninę nazywać rakowiakami.

Rakowiaki długo mogą przebiegać bezobjawowo. Często rozpoznaje się je przypadkowo — podczas badań obrazowych lub operacji (np. wyrostka robaczkowego). Objawy wiążą się z lokalizacją i wielkością guza oraz jego czynnością hormonalną. W typowych rakowiakach jelit pierwszymi objawami mogą być niecharakterystyczne bóle brzucha lub nawet niedrożność jelit, a rakowiaki odbytnicy mogą być przyczyną krwawień. Guzy wywodzące się z przedniego odcinka cewy jelitowej mogą wydzielać na przykład ACTH — dając objawy zespołu Cushinga, GHRH — prowadząc do akromegalii, ADH — powodując zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH). Guzy

wywodzące się ze środkowej części prajelita zazwyczaj wydzielają czynne biologicznie substancje: serotoninę, tachy- i bradykininy, czasem histaminę. Jednak w przypadku lokalizacji guza pierwotnego w obrębie spływu żyły wrotnej substancje te są inaktywowane w wątrobie. Dopiero w przypadku pojawienia się przerzutów nowotworowych do wątroby uwalniane są do krwioobiegu obwodowego, dając kliniczne objawy zespołu rakowiaka w postaci: napadowego zaczerwienienia twarzy (63–94%), biegunki (68–84%), bólów/skurczów brzucha (15–55%), wady zastawkowej/zwłóknienia prawego serca (14–41%) lub skurczu oskrzeli (3–19%).

Rozpoznanie rakowiaka opiera się na wykazaniu:

- 1) charakterystycznych objawów klinicznych;
- 2) zwiększonego wydzielania z moczem 5-HIAA — metabolitu serotoniny;
- 3) podwyższonego stężenia chromograniny A w surowicy — markera guzów neuroendokrynnych;
- 4) obecności guza pierwotnego/przerzutów nowotworowych w badaniach obrazowych: USG, TK, MR, scyntygrafii receptorów somatostatynowych (octreoscan).

Leczenie polega na usunięciu guza. Często jednak w przypadku uogólnienia procesu nowotworowego jest to niemożliwe. Większość rakowiaków, jak i ich przerzutów, wykazuje ekspresję receptorów somatostatynowych. Zastosowanie więc ligandów receptorów somatostatynowych (analogi somatostatyny — octreotyd, lanreotyd) u 40–80% leczonych prowadzi do stabilizacji wzrostu guza, a u większości poprawy klinicznej w postaci zmniejszenia objawów zespołu rakowiaka. W przypadkach zaawansowanych postaci rakowiaka, gdy sposobem tym nie można uzyskać kontroli objawów klinicznych i wzrostu guza, ucieka się do dodatkowych form terapii: zastosowania interferonu  $\alpha$  lub leczenia skojarzonego analogami somatostatyny z interferonem  $\alpha$ . Chemioterapia zalecana jest wyjątkowo, jedynie u chorych, u których wyczerpano inne możliwości leczenia i obserwuje się postęp choroby nowotworowej. Terapia radioizotopowa z wykorzystaniem analogów somatostatyny znakowanych izotopem promieniotwórczym  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC lub  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA, obecnie rzadziej  $^{131}\text{I}$ -MIBG, przyczynia się do stabilizacji zaawansowanego już procesu nowotworowego. Rokowanie zależy od lokalizacji i cech złośliwości nowotworu oraz obecności przerzutów odległych. Pięcioletnie przeżycie w przypadku rakowiaka bez przerzutów ocenia się na 80–90%, a u chorych z przerzutami odległymi na 36–50%. Zastosowanie ligandów receptora somatostatynowego poprawia rokowanie.

#### Podsumowanie:

- 1) Rakowiaki to najczęściej występujące (1/100 tys.) guzy neuroendokrynnie, rozwijające się w narządach pochodzących z pierwotnej cewy jelitowej (prajelita) — jej części przedniej, środkowej i tylnej.
- 2) Obecnie proponuje się, aby rakowiakami nazywać jedynie guzy wywodzące się ze środkowej części prajelita i wytwarzające serotoninę.

- 3) Zazwyczaj długo nie dają objawów klinicznych i są rozpoznawane przypadkowo. W przypadku rozsiewu nowotworu występują objawy zespołu rakowiaka (10%):
  - napadowe zaczerwienienie twarzy;
  - biegunka;
  - bóle, kurcze brzucha;
  - wada zastawkowa/zwłóknienie prawego serca.
- 4) Leczenie — operacyjne usunięcie nowotworu, a w przypadkach rozsiewu przebiegającego z objawami zespołu rakowiaka pomocne jest zastosowanie analogów somatostatyny.

### Gastrinoma — objawy kliniczne, diagnostyka i leczenie

*Prof. dr hab. med. Leszek Paradowski*

*Klinika Gastroenterologii AM, Wrocław*

### Insulinoma — aspekty patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne

*Dr hab. med. Bogdan Marek*

*Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii ŚAM, Zabrze*

Insulinoma to najczęstszy, czynny hormonalnie nowotwór wysp trzustkowych, wywodzący się z komórek  $\beta$  wysp trzustkowych wydzielających w nadmiarze insulinę, peptyd C, znacznie rzadziej proinsulinę, powodując hipoglikemię. Zdecydowana większość guzów ma charakter łagodny, jedynie 10% to guzy złośliwe dające przerzuty do narządów odległych. W 10% przypadków mogą to być guzy mnogie (szczególnie u chorych z MEN-1).

U większości chorych nie stwierdza się objawów wynikających z miejscowego wzrostu guza z powodu jego małych rozmiarów (najczęściej średnica poniżej 1 cm). Najczęstsze dolegliwości to okresowe zaburzenia ostrości widzenia, podwójne widzenie, kołatanie serca, znaczne osłabienie, nadmierna potliwość, uczucie głodu, rzadziej splątanie, zmiany w zachowaniu, zaburzenia świadomości i pamięci oraz napady drgawek.

Rozpoznanie opiera się na udokumentowaniu hipoglikemii z jednoczesnym utrzymywaniem się nieproporcjonalnie wysokiego stężenia insuliny we krwi. Potwierdzenie insulinoma na podstawie badań biochemicznych ma miejsce u 95% chorych w trakcie 72-godzinnej próby głodowej. Wskazaniem do wykonania badań obrazowych jest wcześniejsze uzyskanie potwierdzenia insulinoma w badaniach biochemicznych. Do najczulszych badań lokalizacyjnych obecnie należą ultrasonografia endoskopowa oraz śródoperacyjna. Leczeniem z wyboru jest leczenie operacyjne, którego zakres zależy od wielkości guza i jego lokalizacji. W leczeniu zachowawczym lub w przygotowaniu do

zabiegu stosuje się diazoksyd z hydrochlorotiazylem, w przypadkach nieoperacyjnych lub w przypadkach obecności licznych przerzutów stosowane są analogi somatostatyny, chemioterapia (streptozotocyna, doksorubicyna, 5-FU) lub terapia radioizotopowa.

Diagnostyka i leczenie guzów typu insulinoma powinny mieć miejsce w wyspecjalizowanych ośrodkach przy współpracy wielu specjalistów, w tym endokrynologa, chirurga, gastroenterologa, radiologa, specjalisty medycyny nuklearnej i onkologa.

Prawidłowe postępowanie prowadzi do całkowitego wyleczenia u około 90–95% chorych.

## Biologia molekularna guzów GEP

**Prof. dr hab. med. Barbara Jarząb**

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej,  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział  
w Gliwicach

## SESJA II — wykłady

### Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours

**Prof. Bertram Wiedenmann**

Department of Internal Medicine, Division of Hepatology and Gastroenterology, Interdisciplinary Center of Metabolism and Endocrinology Charité, Campus Virchow Hospital, University Medicine Berlin, Germany

### The role of nuclear medicine in GEP/NET: diagnosis and therapy

**Prof. W.W. de Herder**

Department of Internal Medicine, Section of Endocrinology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

### Rola receptorów somatostatynowych w diagnostyce i terapii guzów neuroendokrynnych

**Prof. dr hab. med. Marek Pawlikowski**

Klinika Endokrynologii UM, Łódź

Jedną z cech guzów neuroendokrynnych (NET) jest silna ekspresja receptorów dla somatostatyny (sst). Obecność tych receptorów daje wiele możliwości diagnostycznych i terapeutycznych, do których należą:

- 1) możliwość uwidocznienia guza pierwotnego i przerzutów za pomocą scyntygrafii receptorowej;
- 2) możliwość leczenia farmakologicznego NET za pomocą analogów somatostatyny;
- 3) możliwość leczenia NET za pomocą radioterapii celowanej na receptory (tzw. receptor *targeted radiotherapy*);
- 4) możliwość leczenia NET za pomocą chemioterapii celowanej na receptory.

Z tych względów istotne znaczenie mają metody wizualizacji receptorów somatostatynowych, zarówno *in vivo*, jak i *ex vivo*. Wśród metod *ex vivo* szczególne znaczenie ma metoda immunohistochemiczna. Zaletami metody immunohistochemicznej są: prostota wykonania, stosunkowo niskie koszty, możliwość wykorzystania skrawków parafinowych, możliwość zbadania wszystkich podtypów receptorów sst oraz możliwość zróżnicowania lokalizacji błonowej i cytoplazmatycznej. Z kolei ograniczeniami metody są ograniczenie do badania materiału operacyjnego i bioptycznego, a także brak pełnego rozróżnienia między receptorami aktywnymi i nieaktywnymi. Według danych z piśmiennictwa częstość poszczególnych podtypów receptorów w NET określana jest następująco: sst 2 > sst 1 = sst 5 > sst 3 > sst 4 (Reubi, 2004). Nasze własne wstępne badania z zastosowaniem metody immunohistochemicznej, dotyczące 10 guzów (4 carcinoidów, 2 pheochromocytoma oraz 4 innych), wykazały następującą częstość poszczególnych podtypów: sst 1 — 8/10, sst 2A — 7/10, sst 2B — 2/8, sst 3 — 5/10, sst 5 — 8/10. W żadnym przypadku nie obserwowano ekspresji receptora sst 4. Stwierdziłmy ponadto, że ekspresja receptorów sst w różnych ogniskach rozsianego NET u tego samego pacjenta może być różna.

Wnioski:

- 1) Metoda immunohistochemiczna jest dogodną metodą detekcji poszczególnych podtypów receptorów somatostatynowych w NET, pod warunkiem dostępności materiału operacyjnego lub bioptycznego.
- 2) Częste występowanie (oprócz podtypu sst 2A) podtypów sst 1 i sst 5 stwarza możliwości zastosowania w leczeniu NET także innych analogów SST niż oktreotyd i lanreotyd (np. SOM230?)

## SESJA III — wykłady

**Rola klasyfikacji histopatologicznej w diagnostyce i rokowaniu guzów neuroendokrynnych****Dr hab. med. Anna Nasierowska-Guttmejer**

Zakład Patologii Centrum Onkologii, Warszawa

Nowotwory neuroendokrynnego układu pokarmowego, zwane żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi guzami neuroendokrynnymi (GEP/NET, *gastro-entero-pancreatic/neuroendocrine tumors*), stanowią mniej niż 2% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Pochodzą one z komórek rozlanego systemu endokrynnego (DES, *diffuse endocrine system*) rozproszonego w całym organizmie, głównie jednak w ścianie przewodu pokarmowego oraz w trzustce, w której tworzą się wyspy Langerhansa. Pierce, w 1978 roku, ze względu na ich specyficzne cechy czynnościowe, nazwał je komórkami układu APUD (*amine precursors uptake, decarboxylation*). Obecnie, wyróżnia się 15 typów wyspecjalizowanych komórek nabłonkowych pochodzenia endodermalnego, których funkcją jest regulowanie proliferacji, wydzielania, wchłaniania i motoryki poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego oraz trzustki. Zróżnicowanie czynności komórek wynika z syntezy i wydzielania hormonów peptydowych oraz biogennych amin specyficznych dla danego typu komórki. Do najważniejszych hormonów peptydowych układu trawiennego należą gastryna, sekretyna i cholecystokinina czyli pankreozymina.

Z uwagi na niejednorodny, kliniczny i morfologiczny obraz GEP/NET-ów, powszechnie używa się różnych określeń dla tych nowotworów, na przykład: rakowiak, apudoma, argentaftinoma, wyspiak, guz z komórek Kulczyckiego, rak nie zróżnicowany, rak neuroendokrynnny lub rak drobno-komórkowy. Z klinicznego punktu widzenia, w zależności od czynności wydzielniczej komórek, guzy te dzielone są na wydzielające i niewydzielające oraz czynne i nieczynne hormonalnie. Nowotworom produkującym hormony towarzyszyć mogą objawy określonych zespołów klinicznych. GEP/NET-y, w zależności od umiejscowienia i czynności wydzielniczej, dzielone są na dwie podstawowe grupy. Pierwszą z nich stanowią guzy powszechnie zwane rakowiakami. Wyróżnia się wśród nich rakowiaki wywodzące się z: 1. górnego odcinka prajelita (*foregut tumor* — 25%), które stanowią guzy płuca, grasicy, żołądka i dwunastnicy; 2. środkowego odcinka prajelita (*midgut tumor* — 40 do 60%) — guzy jelita krętego i jelita czczego oraz 3. dolnego odcinka prajelita (*hindgut tumor* — 15 do 35%) — guzy dystalnego odcinka okrężnicy i odbytnicy. Specyficzny zespół kliniczny *midgut tumor* określany jest zespołem klinicznym rakowiaka, który stanowi najczęstszy zespół kliniczny nowotworów neuroendokrynnych (40% przypadków). Drugą grupę GEP/NET-ów stanowią guzy trzustki. Wśród nich

nowotwory czynne hormonalnie stanowią około 60% przypadków. Przebiegają one z następującymi zespołami klinicznymi: insulinoma (20% przypadków), gastrinoma (10% przypadków) i sporadycznie VIP-oma, glucagonoma oraz somatostatynoma (1–2% przypadków). Guzy trzustki nieczynne hormonalnie stanowią około 30–40% przypadków. W momencie rozpoznania zwykle są znacznie zaawansowane miejscowo, często wykrywane wraz z ich przerzutami. Guzy te mogą wprawdzie wydelać substancje czynne hormonalnie, ale ich niskie stężenie nie wywołuje objawów klinicznych.

Celem ujednolicenia nazewnictwa tej niejednorodnej grupy nowotworów, w 2000 roku grupa patologów europejskich wprowadziła nową klasyfikację przyjętą przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), łączącą ich anatomiczno-kliniczno-patologiczne i czynnościowe cechy. Kryteria niniejszej klasyfikacji są następujące:

- 1) umiejscowienie guza: w żołądku, trzustce, dwunastnicy i górnym odcinku jelita cienkiego, dystalnym odcinku jelita cienkiego i jelicie krętym, wyrostku robaczkowym, okrężnicy i odbytnicy oraz określeniu obecności lub braku objawów określonego zespołu klinicznego;
- 2) cechy histopatologiczne i immunohistochemiczne: wielkość i obraz histoformatywny guza, naciekanie naczyń, pni nerwowych, tkanek otaczających i obecności przerzutów, ocena aktywności proliferacyjnej na podstawie indeksu Ki-67 i ocena typu komórki;
- 3) jednolity schemat dzielący te nowotwory na cztery kategorie.

Uwzględniając powyższe cechy, klasyfikacja z 2000 roku wyróżnia następujące typy histopatologiczne GEP/NET-ów:

- 1) wysokodojrzały guz neuroendokrynnny, z indeksem proliferacyjnym poniżej 2%, dzielący się na dwa podtypy:
  - 1.1. z łagodnym przebiegiem lub
  - 1.2. trudnym do określenia w momencie diagnostyki — łagodnym lub potencjalnie złośliwym,
- 2) wysokodojrzały rak neuroendokrynnny, o niskiej złośliwości, z indeksem proliferacyjnym od 2% i poniżej 15%;
- 3) niskodojrzały rak neuroendokrynnny, o wysokiej złośliwości i indeksie proliferacyjnym 15% i powyżej;
- 4) rak o mieszanej budowie egzo- i endokrynnnej — gruczolakorak/rak neuroendokrynnny.

W tabeli I przedstawiono mikroskopowe cechy i kryteria złośliwości guzów neuroendokrynnnych według klasyfikacji WHO z 2000 roku.

Uzupełnieniem powyżej przedstawionej klasyfikacji są następujące przypadki. Przykładem wysokodojrzałego guza neuroendokrynnnego jest rakowiak środkowego odcinka prajelita o indeksie proliferacyjnym poniżej 2%, przebiegający bez przerzutów. Wysokodojrzałym rakiem neuroen-



Tabela I  
Cechy mikroskopowe NET według klasyfikacji WHO z 2000 roku

Cechy mikroskopowe	Wysokodojrzały guz neuroendokrynnny	Wysokodojrzały rak neuroendokrynnny	Niskodojrzały rak neuroendokrynnny
1. Układ histoformatywny	Struktury pseudogruczolkowe, trabekularne, mieszane	Struktury lite, mieszane, trabekularne, pseudogruczolkowe	Struktury lite, kompleksy komórkowe
2. Cytologia	Komórki monomorficzne z niewielką atypią i pojedynczymi figurami podziału	Średni polimorfizm komórkowy, ogniskowo figury podziału	Duży polimorfizm komórkowy, nieprawidłowe figury podziału
3. Martwica	Brak	Ogniskowa	Rozległa
4. Kryteria złośliwości	Różnicowanie między 1.1, a 1.2: wielkość guza, naciekanie tkanek otaczających, angioinwazja	Wielkość guza, głębokość inwazji, naciekanie naczyń i pni nerwowych, indeks Ki-67*	Wysoki indeks Ki-67, brak ekspresji Chromograniny, obecna ekspresja Enolazy i Synaptofizyny, akumulacja białka TP53

\*Wielkość guza oraz wartość indeksu proliferacyjnego Ki-67 wyraża się zmienną wartością w zależności od umiejscowienia narządowego nowotworu

dokrynnym według klasyfikacji z 2000 roku będzie nazwany rakowiak tej samej lokalizacji, z indeksem proliferacyjnym od 2 do 15% przebiegający z przerzutami. Podsumowując, należy stwierdzić, iż klasyfikacja histopatologiczna GEP/NET-ów z 2000 roku jest przydatna klinicznie i stanowi podstawę w decyzjach terapeutycznych. Prawdłowo określony typ nowotworu jest kluczowym elementem diagnostyki. Rokowanie chorych z guzami neuroendokrynnymi jest lepsze, niż z klasycznym rakiem, a wybór metody leczenia zależy od typu mikroskopowego nowotworu.

Markery biochemiczne guzów neuroendokrynnych GEP

Prof. dr hab. med. Beata Kos-Kudła  
Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii ŚAM, Zabrze

Ocena czynności hormonalnej guzów neuroendokrynnych (NET) stanowi ważny etap w diagnozowaniu tych nowotworów, gdyż większość z nich wykazuje aktywność endokrynną. Komórki NET produkują specyficzne peptydy, aminy biogenne i hormony, które mogą być wskaźnikami użytecznymi w diagnostyce, monitorowaniu leczenia oraz rokowaniu przebiegu nowotworów neuroendokrynnych. Od substancji wydzielanych przez guzy NET zależy występowanie charakterystycznych objawów klinicznych. Markery biochemiczne guzów NET dzielą się na specyficzne (charakterystyczne dla poszczególnych guzów) i niespecyficzne — wydzielane przez komórki i tkanki neuroendokrynnne, niezależnie od ich lokalizacji. Wśród specyficznych markerów guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP) najbardziej użytecznym, we wstępnej diagnostyce zespołu rakowiaka, jest

wydalanie kwasu 5 hydroksyindolooctowego w moczu (5-HIAA). Zaleca się wykonanie dwóch dobowych zbiorów moczu w celu oznaczenia 5-HIAA przy przestrzeganiu odpowiedniej diety uwzględniającej unikanie pewnych pokarmów i niektórych leków mogących powodować fałszywie dodatnie lub ujemne wartości wykonywanych oznaczeń. Badanie stężeń serotoniny we krwi może być pomocne, jeżeli oznaczenia 5-HIAA są niejednoznaczne. Ponadto do częściej stosowanych specyficznych markerów biochemicznych w guzach GEP, charakterystycznych dla poszczególnych zespołów hormonalnych należą: insulina (w insulinoma), gastryna (w zespole Zollingera-Ellisona), glukagon (w glukagonoma) czy wazoaktywny peptyd żołądkowo-jelitowy VIP (w VIP-oma). Guzy nieczynne hormonalnie mogą być diagnozowane z wykorzystaniem oznaczeń polipeptydu trzustkowego (PP). W diagnostyce guzów NET wykorzystywane są również niespecyficzne markery, takie jak chromogranina A (CgA), neuronospecyficzna enolaza (NSE) oraz podjednostki  $\alpha$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG). Te ostatnie wykorzystywane są też w diagnostyce guzów GEP hormonalnie nieczynnych. CgA jest najczęściej używanym wskaźnikiem niespecyficznym dla guzów NET. Jest ona białkiem produkowanym, magazynowanym i uwalnianym z różnych tkanek neuroendokrynnych. Najwyższe stężenia CgA wykazano u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi z przerzutami. CgA jest też ważnym markerem w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia guzów GEP oraz niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia u chorych z guzami neuroendokrynnymi. Istotnym wskaźnikiem do oceny stopnia złośliwości guzów GEP jest antygen CA-19. Jeśli u chorych z charakterystycznymi objawami klinicznymi stwierdza się prawidłowe wartości specyficznych markerów dla danego zespołu i istnieje duże podejrzenie

występowania guzów GEP można wtedy wykonać testy stymulacyjne, np. test stymulacji sekretyną w przypadku gastrinoma. Jednak ostatnio szerokie stosowanie i przydatność kliniczna tych testów jest dyskutowana.

**Wniosek:** Oznaczanie specyficznych i niespecyficznych markerów biochemicznych guzów neuroendokrynnych GEP jest istotne w ustaleniu rozpoznania, ocenie efektywności leczenia i w przewidywaniu przebiegu choroby.

## Diagnostyka radionuklidowa w guzach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego

*Prof. dr hab. med. Leszek Królicki,  
dr med. Jolanta Kunikowska*

*Zakład Medycyny Nuklearnej CSK MSWiA, Warszawa*

W diagnostyce guzów neuroendokrynnych stosowane są różne techniki badania. Wynika to z różnych oczekiwań klinicystów i różnych celów badań obrazowych: rozpoznanie schorzenia, określenie stopnia zaawansowania choroby, kontrola leczenia, charakterystyka czynnościowa guza. Najczęściej do zakładu diagnostycznego trafiają 1) chorzy z objawami klinicznymi i rozpoznaniem już histologicznie guzem pierwotnym/przerzutem, 2) chorzy, u których podejrzewa się guz innego typu niż GEP, jednak badania dodatkowe nie pozwalają na jednoznaczne rozpoznanie, 3) chorzy, u których w badaniu pooperacyjnym niespodziewanie stwierdzono guz typu GEP.

W grupie chorych na GEP konieczne jest przede wszystkim wykonanie badania RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. Badanie USG z reguły wykazuje wyraźnie odgraniczony guz, hipoechogeniczny, o delikatnej echostrukturze. Obserwuje się również hiperechogeniczną otoczkę, ogniska martwicy, zwapnienia. Czulość USG wynosi dla *insulinoma* — 25–63%, dla *gastrinoma* — 30%. Rozwijane są również inne metody USG, przede wszystkim badanie endoskopowe, którego czulość określa się w przypadku guzów trzustki na 79–100%.

Równie ważnym badaniem jest TK. W badaniu tym guz ma charakter izodensyjny, niewidoczny bez podania kontrastu, rzadko guz ma charakter hipodensyjny, niejednokrotnie widoczny jest efekt masy. Zwapnienia występują w 20% przypadków, dla dużych zmian typowe są ogniska martwicy. Czulość badania określa się na 44–80%. Należy również podkreślić znaczenie badania MRI, które dzięki zastosowaniu odpowiednich sekwencji charakteryzuje się większą czulością niż TK.

U wybranych chorych stosowana jest arteriografia (selektywna), której celem jest przede wszystkim określenie anatomii unaczynienia guza przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Czulość badania zależy od charakteru guza i wynosi dla *insulinoma* — 54–89%, dla *gastrinoma* — 64–

–100%. Ważnym badaniem czynnościowym jest badanie próbek krwi żyłnej pobieranej selektywnie. Badanie próbek krwi żyłnej można wykonywać bez lub w trakcie testu stymulacyjnego (wapń dla *insulinoma*, sekretyna dla *gastrinoma*).

Wymienione powyżej badania mają charakter badań morfologicznych i nie pozwalają na bliższą charakterystykę zmiany chorobowej. Co więcej, stosując je nie można określić swoistości wyniku.

Dlatego istotnym elementem diagnostyki guzów GEP są metody radioizotopowe. Charakteryzują się one wieloma zaletami: pozwalają one na charakterystykę czynnościową zmiany chorobowej, co jest ważną informacją przed wyborem sposobu leczenia, dawka radiofarmaceutyku pozwalająca na wykonanie badania jest nieporównywalnie mniejsza niż dawka środków kontrastowych, możliwe jest wykonanie badania całego ciała zarówno techniką planarną, jak i SPECT.

Początkowo w diagnostyce guzów typu GET stosowano <sup>131</sup>I-MIBG (jodo-benzyl-guanidyna; analog noradrenalin). Radiofarmaceutyk ten jest dotąd niezastąpiony w diagnostyce guzów typu *pheochromocytoma*, czy *neuroblastoma*, jednak czulość badania dla guzów GEP okazała się mała — 25–70%.

W badaniach *in vitro* komórek nowotworowych wykazano, że nowotwory typu GEP charakteryzują się znacznie zwiększoną ekspresją i różnorodnością wielu układów receptorowych dla peptydów. Peptydy te, po odpowiednim znakowaniu radioizotopem, stanowią obecnie nową grupę radiofarmaceutyków intensywnie wykorzystywanych w diagnostyce i terapii guzów typu GEP.

Wykazano, że w guzach GEP występują receptory dla somatostatyny, VIP, CCK, bombezyny i innych:

- S-R: sst 1-sst 5,
- VIP-R: VPAC 1, VPAC 2,
- CCK-R: CCK 1, CCK 2,
- Bombezyna: B 1 (NMB), B 2 (GRP), BB 3,
- GLP1-R
  - NMB — *neuromedin*
  - GRP — *gastrin releasing peptide*
  - GLP — *glucagon-like peptide*

Różne typy guzów wykazują różną ekspresję dla danego typu receptorów. Najczęściej stwierdza się jednak obecność receptorów typu sst 2 i VPAC 1.

Naturalnym kierunkiem dalszych poszukiwań były prace nad określeniem i zastosowaniem jednego (uniwersalnego) peptydu dla całej grupy guzów. Najbardziej użytecznym kandydatem okazały się analogi somatostatyny wykazujące powinowactwo do sst 2. Pierwszym dostępnym komercyjnie radiofarmaceutykiem — analogiem somatostatyny jest Octreoscan — wprowadzony w 1994 roku. Obecnie stosuje się szereg analogów, charakteryzujących się zróżnicowanym powinowactwem do różnych podtypów

receptorów somatostatynowych. Drugim osiągnięciem jest opracowanie technologii znakowania peptydów szeroko dostępnym radioizotopem —  $^{99m}\text{Tc}$ . Dzięki tym odkryciom metody radioizotopowe są obecnie szeroko stosowane w diagnostyce zmian nowotworowych.

Czułość metod radioizotopowych w porównaniu do czułości USG/TK przedstawia poniższe zestawienie:

- liczba wykrytych ognisk chorobowych:
  - SRS — 71%
  - USG/TK — 61%
- liczba wykrytych ognisk w wątrobie:
  - SRS — 78,9%
  - USG/TK — 84,2%

Jak wynika z tego zestawienia techniki USG/TK wykazują większą czułość w ocenie zmian przerzutowych w wątrobie, natomiast SRS (scyntygrafia z zastosowaniem analogów somatostatyny) w innych lokalizacjach.

Innym postulowanym kierunkiem rozwoju technik radioizotopowych może okazać się zastosowanie koktajlu kilku wybranych peptydów. Istnieją przesłanki na podstawie badań *in vitro*, że zastosowanie poniższych peptydów powinno w sposób jednoznaczny zwiększyć czułość metod radioizotopowych:

- insulinoma — GLP 1, CCK 2;
- gastrinoma — sst 2, GLP 1, GRP;
- rakowiak jelit — CCK 1, CCK 2.

Medycyna nuklearna jest coraz częściej określana jako technika diagnostyczna jądra komórkowego. Jej czułość i możliwości stosowania różnego typu radiofarmaceutyków, w tym radiofarmaceutyków peptydowych decydują o znaczeniu tej metody we współczesnej medycynie.

## Rola endoskopowej ultrasonografii w diagnostyce guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego

**Dr med. Wojciech Latos**

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej ŚAM, Katowice

Pierwsze endoskopy z wbudowaną głowicą ultradźwiękową (echoendoskopy) skonstruowano na początku lat 80. Od tego czasu stały postęp technologiczny skutkuje ciągłym intensywnym rozwojem ultrasonografii endoskopowej (endosonografii, EUS). Jakość uzyskiwanych obrazów ultradźwiękowych i możliwość rozróżnienia bardzo drobnych szczegółów zależna jest przede wszystkim od częstotliwości fali ultradźwiękowej. Użycie fal ultradźwiękowych o wyższej częstotliwości z jednej strony pozwala na bardziej precyzyjne obrazowanie ultradźwiękowe, lecz z drugiej strony wraz ze wzrostem częstotliwości spada znacznie głębokość penetracji i możliwość dostatecznego uwidocznienia struktur leżących dalej od głowicy. Głowica

ultrasonograficzna wprowadzona do światła przewodu pokarmowego może być użyta do niezwykle precyzyjnego obrazowania nie tylko wszystkich warstw budujących jego ściany, ale także struktur będących w bezpośredniej bliskości takich jak: trzustka i drogi żółciowe.

Wprowadzając głowicę ultrasonograficzną wraz z endoskopem, można uniknąć problemów znanych z klasycznej ultrasonografii przez powłoki, związanych z obecnością na drodze fali ultradźwiękowej kości, tkanki tłuszczowej oraz gazów jelitowych. Prawidłowy obraz ściany przewodu pokarmowego pozwala na rozróżnienie pięciu, naprzemiennie układających się trzech jasnych i dwóch ciemnych, warstw ściany przewodu pokarmowego korelujących jednoznacznie z budową histologiczną. Błonie śluzowej odpowiadają dwie pierwsze warstwy od strony przewodu pokarmowego, warstwa jasna i ciemna. Środkowa warstwa jasna odpowiada błonie podśluzowej, a kolejna warstwa ciemna błonie mięśniowej. Położona najbardziej zewnętrznie warstwa jasna obrazuje surowicówkę. Prócz tak precyzyjnego obrazowania ścian przewodu pokarmowego oraz trzustki i jej otoczenia (w tym zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), ultrasonografia endoskopowa (EUS) umożliwia uzyskanie materiału do badania cytologicznego na drodze biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Wiedza na temat roli i znaczenia EUS oparta jest na faktach udokumentowanych w licznych badaniach naukowych. Znane są zatem zarówno możliwości, jak i też ograniczenia metody EUS, które w poszczególnych chorobach zostały dokładnie zbadane. Rakowiaki przewodu pokarmowego mogą być uwidocznione podczas wykonywania rutynowych badań endoskopowych i rozpoznane w wyniku przeprowadzenia badań histopatologicznych pobieranych w tych przypadkach wycinków. Możliwość wykonania wówczas oceny ultrasonograficznej znalezionych rakowiaków jest istotnym rozszerzeniem diagnostyki. W pracy z 1991 roku: 15 pacjentów z rakowiakami przewodu pokarmowego (5 w żołądku, 2 w dwunastnicy, 8 w odbytnicy) poddano badaniu endosonograficznemu w celu oceny przydatności EUS w diagnostyce charakteru rakowiaków oraz głębokości ich naciekania. Uzyskane przedoperacyjne wyniki oceny EUS porównano z wynikami oceny preparatów resekcyjnych po wykonanych zabiegach chirurgicznych. Odsetek wyników zgodnych wyniósł wówczas 88%. Rakowiaki przewodu pokarmowego w ocenie endosonograficznej zwykle jawią się jako guzy homogenne i hipoechogeniczne, przy czym są one ostro ograniczone. W ocenie endosonograficznej większość rakowiaków, głównie naciekając błonę podśluzową, zlokalizowanych jest w 3 warstwie. Często druga warstwa, która jest zwykle niewyraźnie odgraniczona pokrywa te guzy od podstawy prawie aż po szczyt. O inwazyjności rakowiaków determinuje głębokość naciekania poprzez wszystkie warstwy i określa się ją porównując uwidocznione hypoechogeniczne guzy z prawidłową,

Tabela I  
Możliwość lokalizacji guzów neuroendokrynnych w trzustce przy użyciu różnych metod obrazowania

Publikacja	Liczba chorych	EUS	US	CT	MRI	SRS	Angiografia
Roesch (1992)	38	82%	Nie widziano	Nie widziano	–	–	27%
Palazzo (1993)	30	Gastrinoma 7/9 Insulinoma 79%	0 7%	0 14%	–	–	–
Zimmer (1996)	20 10/10	Gastrinoma 7/9 Insulinoma 93%	29% 7%	29% 21%	29% 7%	86% 14%	–
DeAngelis (1998)	32	83%	11%	28%	27%	11%	29%
DeAngelis (1998)	23	87% (Overall) Insulinoma 92%	17%	30%	25%	15%	27%
Bansal (1992)	36	85%	–	–	–	–	–
Anderson (2000)	72	Gastrinoma 100% Insulinoma 88%	–	–	–	–	44%
Gines (2002)	10	90%	–	–	–	–	–
Gouya (2003)	30	Gastrinoma 83% Insulinoma 94%	–	–	–	–	–

5-warstwową budową ścian przewodu pokarmowego. EUS umożliwiając ocenę inwazyjności rakowiaka daje również niezbędną wiedzę potrzebną do decyzji dotyczącej kwalifikacji do usunięcia guza tradycyjną metodą operacyjną bądź metodami endoskopowymi.

Powszechnie ugruntowana jest rola endoskopowej ultrasonografii w lokalizacji guzów neuroendokrynnych w trzustce. Częstość guzów neuroendokrynnych w trzustce ocenia się na 1/100 000 ujawnionych przypadków w ciągu jednego roku. Guzy te są klasyfikowane do dwóch dużych grup jako guzy wydzielające bądź niewydzielające hormony. Niezwykle trudno jest określić złośliwość tych guzów, gdy ocenia się ich budowę histologiczną. Z jednej strony o złośliwości definitywnie świadczy jedynie obecność przerzutów, a z drugiej strony łagodny charakter guza neuroendokrynnego może być określony przez wieloletnią obserwację chorego. Przegląd piśmiennictwa pozwala na porównanie możliwości lokalizacji guzów neuroendokrynnych w trzustce za pomocą różnych metod obrazowania (tab. I). Jedno z ostatnich badań pozwoliło na określenie zarówno wysokiej czułości (93%), jak i swoistości (95%) endosonografii endoskopowej w lokalizacji guzów neuroendokrynnych w trzustce. Obrazowanie w technice EUS pozwala na uwidocznienie nawet małych guzów neuroendokrynnych w trzustce, często nawet o mniejszej średnicy niż 4 mm. Guzy te zwykle są ujawniane w trzustce jako struktury homogenne, hipoechogenne o gładkich brzegach. Część autorów podkreśla częstą obecność echa halo wokół guza. Z drugiej strony, u części chorych echogeniczność guzów neuroendokrynnych trzustki jest wyraźnie wzmożona lub bliska echogenności tkanki otaczającej. Nierzadko, guzy neuroendokrynnne trzustki przybierają postać wieloogniskową, a dodatkowo wizualizacja EUS przy użyciu techni-

ki Color-Doppler dowodzi bogatego unaczynienia tych guzów.

Zostało dowiedzione, że endoskopowe badanie ultrasonograficzne nie tylko znacznie obniża koszt przedoperacyjnej lokalizacji neuroendokrynnych guzów trzustki: 2620 \$ vs. 4846 \$, ale też, eliminuje konieczność ekspozycji na promieniowanie rentgenowskie oraz zmniejsza ilość dożylnych iniekcji, a także skraca czas pracy chirurgów i anestezjologów.

W pracy z 2002 roku podsumowano wyniki uzyskane u 10 chorych, z objawami klinicznymi sugerującymi obecność guzów neuroendokrynnych. Metodą endosonograficzną, u tych chorych znaleziono 14 guzów (13 w trzustce i 1 w dwunastnicy), o średniej wielkości 12 mm (4–25 mm). W przypadku 11 guzów na 14 pod kontrolą EUS udało się wykonać trafną biopsję aspiracyjną EUS-FNA (*EUS-guided Fine Needle Aspiration*). Dowiedziono, że badanie EUS rozszerzone o biopsję aspiracyjną pod kontrolą endosonograficzną pozwoliło na postawienie trafnej diagnozy, którą zweryfikowano pooperacyjnie u wszystkich poddanych badaniu chorych, przy czym nie odnotowano żadnych powikłań.

**Wnioski:** Ultrasonografię endoskopową (EUS) należy uznać jako metodę najbardziej właściwą, wysoko czułą i swoistą, w przedoperacyjnej diagnostyce guzów neuroendokrynnych zlokalizowanych w trzustce. Rakowiaki mogą być uwidocznione podczas klasycznego badania endoskopowego. Ultrasonografia endoskopowa pozwala na ocenę głębokości naciekania guza i jego unaczynienia, a tym samym pozwala na wybór właściwej metody endoskopowej bądź chirurgicznej jego usunięcia. W przypadkach wieloogniskowych guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego oraz odległych przerzutów możliwości ultrasonografii endoskopowej są znacznie ograniczone.

## Rola pozytonowej tomografii emisyjnej w diagnostyce guzów neuroendokrynnych

**Prof. dr hab. med. Roman Junik**

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

Pozytonowa tomografia emisyjna jest doskonałym narzędziem do wykrywania raka, demonstrując dużą wartość diagnostyczną w licznych badanych guzach. Metoda ta łączy wysoką czułość z dobrą rozdzielczością i daje możliwość przeprowadzenia obrazowania całego ciała. 18F-dezoksylukoza (FDG) — PET używana jest również do diagnozowania guzów pochodzenia neuroendokrynnego. Mimo że 18F-FDG jest szeroko i z powodzeniem stosowana w onkologii, w wysoko zróżnicowanej tkance neuroendokrynnej nie wykazuje istotnego wychwytu. Tak więc 18F-FDG nie jest dobrym znacznikiem dla guzów neuroendokrynnych, gdyż obrazowanie za pomocą FDG-PET

licznych guzów GEP wykazało zwiększony metabolizm glukozy tylko w słabiej zróżnicowanych guzach GEP ze znaczną aktywnością proliferacyjną oraz w raku rdzenia tarczycy z przerzutami skojarzonym z gwałtownie narastającymi stężeniami CEA. W takiej sytuacji uzupełniające badanie 18F-FDG PET powinno być przeprowadzone jedynie wtedy, gdy ujemna jest scyntygrafia receptorów somatostatynowych (osobno lub łącznie z <sup>99m</sup>Tc-DMSA).

Z drugiej strony inne znaczniki emitujące pozytony wydają się być bardziej obiecujące. 5-hydroksytryptofan (5-HTP), prekursor serotoniny, znakowany węglem C<sup>11</sup> wykazuje zwiększony wychwyt w rakowiakach. Wychwyt ten wydaje się być wybiórczy i istnieją dowody kliniczne, że pozwala on wykryć więcej zmian za pomocą PET niż tomografii komputerowej czy scyntygrafii z użyciem oktreotydu. Trwają prace nad innym radiofarmaceutyką dla PET-11 C-L-DOPA, wydaje się, że jest on przydatny w obrazowaniu endokrynnych guzów trzustki.

## SESJA III — prezentacje ustne

### Rzadki przypadek występowania chłoniaka plazmablastycznego kąticy (*Plasmablastic lymphoma* CD138+) u chorego z późno rozpoznany rakiem neuroendokrynnym jelita grubego

Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Anna Zemczak<sup>1</sup>, Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Bogdan Marek<sup>2</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Lucyna Siemińska<sup>2</sup>, Beata Jurecka-Lubienicka<sup>3</sup>, Mariusz Nowak<sup>2</sup>, Małgorzata Borowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii, <sup>2</sup>Zakład Patofizjologii Katedra Patofizjologii i Endokrynologii, ŚAM, Zabrze

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

**Wstęp:** Guzy neuroendokrynne często współistnieją z innymi nowotworami pierwotnymi. Chłoniak plazmablastyczny jest bardzo rzadkim, agresywnym nowotworem, wywodzącym się z komórek  $\beta$ , spotykanym głównie u chorych zakażonych wirusem HIV. Duże podobieństwo cytomorfologiczne i immunofenotypowe komórek tego chłoniaka do plazmablastów stwarza istotne trudności diagnostyczne.

**Opis przypadku:** 54-letni chory został poddany zabiegowi prawostronnej hemikolektomii w 2003 roku, z powodu guza kąticy i wstępnicy, z zajęciem przestrzeni zaotrzewnowej — rozpoznanie histopatologiczne Plazmocytoma. Diagnostyka hematologiczna wykazała izolowaną, pozaszpikową postać choroby. W badaniach obrazowych (USG, TK jamy brzusznej) stwierdzono pojedynczą, patologiczną strukturę w wątrobie, którą wiązano z chorobą podstawową. Zastosowano chemioterapię (10 cykli z Alkeranem). W kontrolnym

badaniu TK jamy brzusznej (marzec 2004 r.) stwierdzono progresję zmian w wątrobie, przy prawidłowych wynikach badań hematologicznych. Z tego powodu przeprowadzono weryfikację rozpoznania histopatologicznego, wykonując badanie immunohistochemiczne materiału pooperacyjnego i rozpoznano chłoniaka plazmablastycznego kąticy (*Plasmablastic lymphoma* CD138+). Zmodyfikowano chemioterapię (6 cykli COP). Ze względu na dalszą progresję zmian ogniskowych w wątrobie, w maju 2005 roku przeprowadzono diagnostykę gastroenterologiczną. Stwierdzono obecność polipa wielkości 4 mm w odbytnicy, który został usunięty endoskopowo — rozpoznanie histopatologiczne *Carcinoma neuroendocrinale*. Biopsja zmian patologicznych w wątrobie wykazała ogniska przerzutowe raka neuroendokrynego. W badaniu przedmiotowym i podmiotowym nie stwierdzono objawów endokrynopatii. Badania dodatkowe, w tym oznaczenie specyficznych i niespecyficznych markerów guzów neuroendokrynnych, potwierdziły brak aktywności endokrynnej nowotworu. W lipcu 2005 roku wykonano scyntyografię receptorową z użyciem <sup>99m</sup>Tc Tektreotydu i stwierdzono trzy ogniska patologicznego gromadzenia znacznika w wątrobie. Chory został zakwalifikowany do paliatywnej terapii izotopowej <sup>90</sup>Y DOTA-TATE, którą rozpoczęto we wrześniu 2005 roku.

**Wnioski:** Przedstawiamy unikalny przypadek jednoczesnego występowania dwóch niezwykle rzadkich nowotworów: chłoniaka plazmablastycznego i raka neuroendokrynego. Jest to pierwsze doniesienie opisujące nietypową, jelitową lokalizację chłoniaka plazmablastycznego u chorego HIV(–).

Prezentowany przypadek obrazuje trudności diagnostyczne rzadkich nowotworów.

**Słowa kluczowe:** guzy neuroendokrynne, chłoniak plazmablastyczny CD138+

## Unique case of caecum plasmablastic lymphoma CD138+ in patient with late diagnosed colon neuroendocrine carcinoma

Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Anna Zemczak<sup>1</sup>, Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Bogdan Marek<sup>1</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Lucyna Siemińska<sup>2</sup>, Beata Jurecka-Lubieniecka<sup>3</sup>, Mariusz Nowak<sup>2</sup>, Małgorzata Borowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology, <sup>2</sup>Division of Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Silesian Medical University, Zabrze  
<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute and Centre of Oncology, Gliwice Branch

**Introduction:** Neuroendocrine tumors are frequently associated with second primary malignancies. Plasmablastic lymphoma is a rare, aggressive neoplasm, derived from large  $\beta$ -cell, associated with human immunodeficiency virus infection. Plasmablastic lymphoma cells share many cytomorphologic and immunophenotypic features with plasmablastic cells, causing some diagnostic problems.

**Case report:** In 2003, 54-year-old patient underwent surgery because of a large tumor of caecum and ascending colon with retroperitoneal space infiltration. Histopathological examination showed plasmacytoma. The other markers of plasmacytoma were absent. Imaging studies (US and CT) revealed one focal lesion in liver, which seemed to be related to the basic disease. After 10 courses of chemotherapy (Alkeran) there were no signs and symptoms of plasmacytoma, however two focal lesions in liver were found in CT. It was the reason to verify histopathologic diagnosis. Using immunohistochemical techniques it was possible to identify caecum plasmablastic lymphoma CD138+. Patient received modified chemotherapy (COP). Nevertheless, the progression of liver lesions was observed. During gastroenterologic diagnostic in 2005, a small polyp was found in rectum (histopathologic diagnosis: neuroendocrine carcinoma). Biopsy of liver lesions showed metastases of neuroendocrine neoplasm. There were no signs and symptoms of neuroendocrine tumor. Specific and nonspecific markers of neuroendocrine malignancies were absent. Somatostatin receptor scintigraphy (<sup>99m</sup>Tc Tectreotide) revealed three liver lesions. In September 2005, radionuclide therapy (<sup>90</sup>Y-DOTA-TATE) was started.

**Conclusion:** We present a unique case of coexisting two rare neoplasms: plasmablastic lymphoma and neuroendocrine carcinoma. This is the first report of caecum localization of plasmablastic lymphoma in HIV-negative patient. Presented case images diagnostic problems in rare neoplasms.

**Key words:** neuroendocrine tumors, plasmablastic lymphoma CD138+

## Znaczenie nowego analogu somatostatyny znakowanego <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Octreotate (<sup>99m</sup>Tc-Octreotate) w diagnostyce lokalizacyjnej i planowaniu leczenia guzów neuroendokrynnych

Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Katarzyna Fröss-Baron<sup>1</sup>, Renata Mikołajczak<sup>3</sup>, Dorota Pach<sup>1</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Piotr Szybiński<sup>2</sup>, Helmut Maecke<sup>4</sup>, Jan Kulig<sup>2</sup>, Barbara Janota<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>3</sup>Ośrodek Badawczo-Rozwojowy POLATOM — Świerk

<sup>4</sup>Oddział Chemii Radiologicznej, Szpital Uniwersytecki w Bazylei, Szwajcaria

**Wstęp:** NET stanowią heterogenną grupę npl, które wykazują zdolność wychwytu neuroamin oraz ekspresję receptorów somatostatynowych. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS) stała się jedną z najważniejszych metod diagnozowania i oceny zaawansowania NET. Nowy analog somatostatyny <sup>99m</sup>Tc-Octreotate (Polatom-Poland) powinien istotnie poprawić czułość i swoistość detekcji NET, z uwagi na wyższe powinowactwo do receptora SSR2 oraz wyższą ilość zliczeń w porównaniu do <sup>111</sup>In-Octreoscanu.

**Cel:** Celem pracy była ocena przydatności <sup>99m</sup>Tc-Octreotate SRS w diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania NET.

**Materiał i metody:** SRS z użyciem <sup>99m</sup>Tc-Octreotate (740 MBq) wykonano u 124 pacjentów (K — 78, M — 46; wiek 47,52 ± ± 10,2) z potwierdzonym histopat. lub klinicznym i biochemicznym podejrzeniem NET (75 — rakowiaków, 21 — wyspiaków, 15 — pheochromocytoma, 13 — MTC). Przy niejednoznacznym wyniku wykonano scyntyografię z <sup>111</sup>In-Octreoscanem lub <sup>131</sup>I-MIBG.

**Wyniki:** U wszystkich pacjentów uzyskano wysokiej jakości obrazy scyntygraficzne z użyciem <sup>99m</sup>Tc-Octreotate. U chorych z rakowakiem, przerzuty stwierdzono u 18, natomiast zmianę pierwotną — u 7. Oceniona czułość i swoistość metody w tej grupie chorych wynosiła: 95,2% oraz 85,1% (CT/MRI USG bez IOUSG: 75% i 100%). Wynik SRS spowodował zmianę planowanego leczenia u 15 pacjentów (18,6%). U pacjentów z pheochromocytoma zmianę pierwotną uwidocznilo u 8, a przerzuty u 2. W porównaniu do <sup>131</sup>I-MIBG, przerzuty były lepiej widoczne, podczas gdy wychwyt znacznika w ognisku pierwotnym był niższy. W grupie z podejrzeniem wyspiaka wynik SRS był dodatni u 11 pacjentów (histopat.: 7 — insulinozoma, 2 — gastrinoma, 2 — glucagonoma); w tym u 3 ze zmianą ogniskową w SRS i ujemnym wynikiem CT i MRI potwierdzono insulinomę. U wszystkich pacjentów z MTC uwidocznilo ogniska raka z wysokim stosunkiem guz/tło.

**Wnioski:** SRS z użyciem <sup>99m</sup>Tc-Octreotate wydaje się mieć przewagę nad innymi metodami obrazowania w diagnostyce, ocenie stopnia zaawansowania i w planowaniu leczenia NET, zwłaszcza u pacjentów z rakowakiem. <sup>99m</sup>Tc-Octreotate SRS może zastąpić <sup>111</sup>In-Octreoscan w rutynowej diagnostyce NET.

## Value of a new somatostatin analogue — $^{99m}\text{Tc}$ marked Octreotate ( $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Octreotate) — in localisation and planning of the treatment of neuroendocrine tumours

Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Katarzyna Fröss-Baron<sup>1</sup>, Renata Mikołajczak<sup>3</sup>, Dorota Pach<sup>1</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Piotr Szybiński<sup>2</sup>, Helmut Maecke<sup>4</sup>, Jan Kulig<sup>2</sup>, Barbara Janota<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Chair and Department of Endocrinology, Medical College, Jagiellonian University, Cracow

<sup>2</sup>Gastrointestinal and General Surgery Department, Medical College, Jagiellonian University, Cracow

<sup>3</sup>Radioisotope Centre POLATOM, Otwock-Swierk

<sup>4</sup>Radiological Chemistry Unit, University Hospital Basel, Switzerland

**Introduction:** NETs constitute a heterogeneous group of tumours that are able to express cell membrane neuroamine uptake mechanism and specific receptors, such as somatostatin receptors. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) has become one of the most important tool in localizing and staging of NET. A new somatostatin analogue  $^{99m}\text{Tc}$ -Octreotate (Polatom-Poland) should significantly improve sensitivity and specificity of the diagnostics of NET due to better affinity to SSR2 and the higher count rate obtained from  $^{99m}\text{Tc}$  over  $^{111}\text{In}$  ( $^{111}\text{In}$ -Octreoscan was used until recently).

**Aim of the study:** The aim of the study was to assess the usefulness of  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tate SRS in the detection and staging of NET.

**Material and methods:**  $^{99m}\text{Tc}$ -Octreotate SRS (740 MBq) was performed in 124 patients (♀ 78, ♂ 46; mean age  $47.52 \pm 10.2$ ) with hist-pat. proven and/or suspected NET (biochemical results, clinical symptoms): 75 — carcinoids, 21 — islet cell tu, 15 — pheochromocytoma, 13 — MTC.  $^{111}\text{In}$ -Octreoscan or  $^{131}\text{I}$ -MIBG scans were done in doubtful results.

**Results:** High quality  $^{99m}\text{Tc}$ -Octreotate images were obtained in all cases. In the group of pts with carcinoid, metastatic lesions were visualised in 18 pts and primary focal lesion was detected in 7. Sensitivity and specificity of  $^{99m}\text{Tc}$ -Octreotate SRS were 95.2% and 85.1% respectively (CT/MRI, USG without IOUSG: 75% and 100%) and determined a modification of the scheduled therapy in 15 pts (18,6%). In pts with pheochromocytoma primary adrenal lesion was detected in 8 pts and metastases were revealed in 2. Comparing to  $^{131}\text{I}$ -MIBG scans metastatic lesions were better visible, while the tracer uptake in primary adrenal lesions was lower. In the group of pts with suspected islet cell tumour, SRS was positive in 11 (hist-path: 7 — insulinoma, 2 — gastrinoma, 2 — glucagonoma); 3 pts with positive SRS result and negative CT and MRI were operated on and insulinoma was confirmed. The new tracer visualized MTC focal lesions with high target/non target ratio in all patients.

**Conclusions:** The imaging properties of  $^{99m}\text{Tc}$ -Octreotate appear to be truly advantageous for detecting, staging and planning of the treatment of NET, especially in patients with carcinoid tu.  $^{99m}\text{Tc}$ -Octreotate SRS can replace  $^{111}\text{In}$ -Octreoscan in most diagnostic procedures of NET.

## Wyniki chirurgicznego leczenia organicznego hiperinsulinizmu

Adam Zieliński, Katarzyna Grygiel, Witold Chudziński, Tadeusz Tołłoczko, Jacek Szmidt

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej AM, Warszawa

**Wstęp:** Hiperinsulinizm organiczny jest patologią, która wymaga ścisłej współpracy endokrynologów i chirurgów. Trudne rozpoznanie i skomplikowana diagnostyka lokalizacyjna powodują, że niewiele ośrodków posiada wystarczająco duże doświadczenie w leczeniu tej choroby.

**Cel pracy:** Określenie roli leczenia chirurgicznego chorych z organicznym hiperinsulinizmem oraz ocena metod diagnostycznych i wyników leczenia.

**Materiał i metoda:** Praca prezentuje wyniki leczenia pochodzące z jednego ośrodka chirurgicznego. Materiał obejmuje 94 chorych leczonych w latach 1974–2005. Ocenie poddano objawy pierwotnego hiperinsulinizmu, przydatność metod lokalizacyjnych, taktykę i technikę wykonania operacji, bezpośrednie oraz odległe wyniki pooperacyjne.

**Wyniki:** U 94 ocenianych chorych wykonano łącznie 111 operacji (88 operacji pierwotnych i 23 reoperacje). Najskuteczniejszą metodą przedoperacyjnej lokalizacji zmian była endoskopowa ultrasonografia oraz dotętnicza stymulacja wydzielania insuliny jonami wapnia. Trwałe ustąpienie objawów hiperinsulinizmu, uzyskane w wyniku pierwotnych operacji, stwierdzono u 77% leczonych, przy czym odsetek ten w latach 1974–2000 wynosił 69%, a w latach 2001–2005 — 92%. Ogólny odsetek trwałych wyleczeń wynosił 84%. Wyniki leczenia były znamienne statystycznie lepsze w grupie chorych ze zmianami ogniskowymi niż u chorych ze zmianami rozszianymi lub mnogimi. Powikłania pooperacyjne stwierdzono po 26 operacjach (23%). W okresie pooperacyjnym zanotowano 4 (4,5%) zgony.

**Wnioski:** Leczenie operacyjne jest podstawową metodą leczenia organicznego hiperinsulinizmu, a jego wyniki zależą od podłoża histopatologicznego choroby, doskonalenia metod przedoperacyjnej lokalizacji oraz doświadczenia ośrodka.

## The results of surgical treatment of organic hyperinsulinism

Adam Zieliński, Katarzyna Grygiel, Witold Chudziński, Tadeusz Tołłoczko, Jacek Szmidt

Departemnt of General, Vascular and Transplant Surgery, Medical University, Warsaw

**Introduction:** Organic hyperinsulinism is a pathology which requires extended cooperation between endocrinologists and surgeons. Difficult diagnosis and complicated

localization cause that only few centers is experienced enough to treat patients with such disease.

**Objective:** To define the role of surgery for organic hyperinsulinism and to evaluate the diagnostic and operative methods applied.

**Material and methods:** The study presents the results of treatment from a single institution. 94 patients with organic hyperinsulinism have been hospitalized between 1974 and 2005. Patients' symptoms, diagnostic and localization methods, operative management, early and late postoperative results were evaluated.

**Results:** There have been 111 operations performed in 94 evaluated patients (88 primary and 23 reoperations). The most accurate method of preoperative localization was endosco-

pic ultrasound and calcium arterial stimulation of insulin secretion. The permanent cure from hyperinsulinism symptoms after primary operations were achieved in 77%, however the rate was 69% and 92% in periods of 1974–2000 and 2001–2005, respectively. The overall rate of permanent cure was 84%. The results were significantly better in group of patients with local changes than in group with diffuse ones. Postoperative complications occurred after 26 operations (23%). There were 4 deaths (4.5%) in postoperative period.

**Conclusions:** Surgery is the most appropriate method of treatment of organic hyperinsulinism. The results depend on pathology of changes causing the disease, accurate preoperative localization method, and the experience of surgical center.

**Key words:** organic hyperinsulinism, insulinoma, surgery

## SESJA IV — wykłady

### Chirurgiczne leczenie guzów neuroendokrynnych (NET) układu pokarmowego (GEP)

*Prof. dr hab. med. Andrzej Szawłowski*

*Klinika Nowotworów Górnego Odcinka Układu Pokarmowego Centrum Onkologii, Warszawa*

Nowotwory neuroendokrynnego układu pokarmowego (GEP-NET) są interdyscyplinarnym problemem onkologicznym. Leczenie ich wymaga ścisłej współpracy endokrynologa/gastroenterologa, chirurga, patologa, chemioterapeuty, specjalistów medycyny nuklearnej i radiologii interwencyjnej. Główne cele leczenia to:

- 1) usunięcie guza (wyleczenie);
- 2) kontrola objawów klinicznych związanych z produkcją specyficznych hormonów (jakość życia).

Leczeniem z wyboru GEP-NET jest postępowanie chirurgiczne: z intencją wyleczenia (radikalne), paliatywne mające na celu poprawę jakości życia (leczenie żółtaczki mechanicznej, niedrożności i/lub krwawienia z przewodu pokarmowego, bólu). Specyficzną formą chirurgicznego leczenia paliatywnego są operacje cytoredukcyjne (zmniejszenie masy guza o przynajmniej 90%), mające w onkologii sens wówczas, gdy są dostępne aktywne dla danego typu nowotworu leki wykazujące większą skuteczność przy zmniejszonej masie nowotworu. Do tej grupy nowotworów należą również GEP-NET. Innym specyficznym zagadnieniem leczenia GEP-NET jest leczenie przerzutów szczególnie do narządów miękkich. Zastosowanie mają metody: chirurgicznej resekcji (zakres: metastazektomia — częściowa hepatektomia — transplantacja), metody ablacyjne (termoablacja, krioablacja, alkoholizacja) i zabiegi embolizacyjne (podwiązanie tętnicy wątrobowej właściwej, embolizacja metodami radiologii interwencyjnej). W przypadku przerzutów do wątroby zabiegi embolizacyjne mają swoje uza-

sadnienie z uwagi na fakt, że przerzuty GEP-NET są unaczynione głównie przez sieć naczyń tętniczych od tętnicy wątrobowej właściwej.

Zakres możliwości chirurgicznego leczenia jest więc szeroki (od endoskopowej polipektomii po rozległe zabiegi na układzie pokarmowym: gastrektomia, pankreatektomia, hepatektomia, kolektomia), uzależniony od typu nowotworu i specyfiki narządowej. Dlatego też leczenie takie powinno być prowadzone w ośrodkach wyspospecjalistycznych. Należy przy tym pamiętać, że w większości GEP-NET to nowotwory łagodne, nawet jeśli są to formy złośliwe to zwykle o niskim wskaźniku proliferacji i dobrym rokowaniu, większość z nich to również formy hormonalnie nieczynne. Powoduje to, że wielu chorych, u których stwierdza się nawet zaawansowane formy nowotworu żyje długo, bez leczenia, w symbiozie z chorobą przy dobrej jakości życia. Jest to wybór mniejszego zła niż nieraz groźne dla życia ryzyko powikłań leczenia chirurgicznego czy działań niepożądanych farmakoterapii, a szczególnie leczenia cytostatykami.

**Słowa kluczowe:** GEP-NET, chirurgiczne leczenie

### Guzy endokrynnego przewodu pokarmowego w materiale własnym

*Janusz Legutko, Aleksander Zając, Piotr Szybiński, Tadeusz Popiela*

*I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków*

Celem pracy jest przedstawienie wyników leczenia guzów endokrynnego przewodu pokarmowego w ośrodku, w którym w 1939 roku po raz pierwszy w Polsce został chirurgicznie usunięty guz hormonalnie czynny trzustki produ-



kujący insulinę. Badaną grupę stanowiło 45 chorych z guzem hormonalnie czynnym trzustki i 51 chorych z rakowiakiem przewodu pokarmowego.

Grupę chorych z hormonalnie czynnymi guzami trzustki stanowiło 54 chorych (33 kobiet i 21 mężczyzn) w średnim wieku 47 lat (16–68). W 33 przypadkach guz produkował insulinę, u 14 chorych gastrynę, u 7 chorych glukagon. Z wyjątkiem 4 chorych z guzem produkującym gastrynę (wysokie stężenie gastryny) pozostali chorzy byli operowani, a ostateczne rozpoznanie ustalono na podstawie wyniku badania histopatologicznego preparatu operacyjnego i badań immunohistochemicznych. Umieszczenie guza na podstawie badań obrazowych zostało zweryfikowane śródoperacyjnie u 50 chorych. Najczęściej wykonywano badanie ultrasonograficzne (czułość 47%), następnie tomografię komputerową (czułość 43,9%), oraz u 10 chorych scyntyografię (czułość 70%). Badanie rezonansu magnetycznego (czułość 37%), endoskopową ultrasonografię (czułość 57%) wykonywano u mniej niż 10 chorych. U wszystkich operowanych chorych wykonano wyluszczenie guza lub w większości resekcję trzustki w różnym zakresie. Tylko w jednym przypadku zabieg operacyjny ograniczono do laparotomii zwiadowczej ze względu na rozsiew procesu nowotworowego. Nie było zgonów w okresie okołoperacyjnym. U wszystkich chorych stwierdzono ustąpienie objawów nadczynności hormonalnej w okresie pooperacyjnym.

Grupę chorych z rakowiakiem stanowiło 28 kobiet i 23 mężczyzn w średnim wieku 56,2 roku. Rakowiak był umiejscowiony w żołądku u 14 chorych, w dwunastnicy u 2 chorych, w wątrobie u 1 chorego, w pęcherzyku żółciowym u 2 chorych, w jelicie cienkim u 6 chorych, w wyrostku robaczkowym u 6 chorych, w jelicie grubym u 5, a w odbytnicy u 14 chorych. Rakowiak żołądka aż w 6 przypadkach towarzyszył innym nowotworom, a tylko u 2 z pozostałych chorych stwierdzono synchroniczne inne nowotwory. Przerzuty rakowiaka do wątroby stwierdzono u 8 chorych. Zabiegi radykalne onkologicznie wykonano w przypadku 40 chorych, przy czym u 13 chorych ograniczono zabieg do metod endoskopowych. Wszyscy chorzy po zabiegach radykalnych pozostają pod kontrolą (23 chorych żyje ponad 5 lat od zabiegu; najdłuższy okres obserwacji wyniósł 23 lata). U pozostałych 10 chorych stwierdzono śródoperacyjnie cechy rozsiewu choroby. W tej grupie zmarło dwoje chorych po przeżyciu 3 i 4 lat od zabiegu. Czynniki prognostycznymi zwiększającymi ryzyko rozsiewu choroby była średnica guza większa niż 2 cm (71,4%) oraz naciekanie guza poza warstwę podśluzową (66,6%). Wystąpienie obu cech wiązało się z wystąpieniem rozsiewu u 80% chorych.

#### Wnioski:

1. Guzy hormonalnie czynne trzustki są skutecznie leczone, gdy guz zostanie śródoperacyjnie umiejscowiony i radykalnie wycięty. U chorych z guzem złośliwym możliwości leczenia chirurgicznego i okres przeżycia zależą od stopnia zaawansowania klinicznego.

2. Czynniki prognostycznymi dotyczącymi rakowiaków przewodu pokarmowego są wielkość guza i naciekanie poza warstwę podśluzową.

## Leczenie farmakologiczne guzów GEP

**Dr hab. med. Gabriela Meleń-Mucha**

*Zakład Immunoendokrynologii, Katedra Endokrynologii UM, Łódź*

Leczeniem z wyboru guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-ów) jest leczenie chirurgiczne. Jednak jest ono możliwe jedynie u niewielu chorych ze względu na obecność odległych przerzutów w chwili rozpoznania choroby. Z kolei, do późnego rozpoznania tych nowotworów dochodzi często, co wynika z ich rzadkiego występowania, niecharakterystycznej i zmiennej symptomatologii oraz różnorodnej lokalizacji ogniska pierwotnego. Dlatego leczenie farmakologiczne obejmujące bio- i chemioterapię odgrywa kluczową rolę w leczeniu GEP-ów i powinno uwzględniać charakterystykę wzrostu guza. Takie postępowanie ma charakter niemal wyłącznie objawowy i paliatywny. W bioterapii GEP-ów główną rolę odgrywają analogii somatostatyny (SS), oktreotyd i lanreotyd. Wprowadzenie ich do leczenia było prawdziwym krokiem milowym w terapii tych nowotworów. Leki te są wysoce skuteczne w opanowaniu objawów klinicznych wynikających z nadczynności hormonalnej guzów, która charakteryzuje około 50% tych nowotworów. Wysoka skuteczność jednej grupy leków w tak heterogenicznej grupie nowotworów wynika z faktu, że natywna SS i jej analogi nie tylko hamują wydzielanie większości hormonów przewodu pokarmowego, ale także znoszą ich wpływ na różne funkcje przewodu pokarmowego: czynność zewnątrzwydzielniczą, motorykę, transport jelitowy oraz przepływ krwi w naczyniach trzewnych. Oktreotyd i lanreotyd są lekami z wyboru w następujących zespołach: zespole rakowiaka i przełomach, VIP-oma, glukagonoma, i GHRH-oma oraz lekami uzupełniającymi w pozostałych czynnych hormonalnie GEP-ach. Powodują one ustąpienie lub zmniejszenie objawów wynikających z aktywności hormonalnej guza u 50–90% pacjentów, obniżając jednocześnie stężenia produkowanych w nadmiarze hormonów. Działanie lecznicze tych leków zaczyna się bardzo szybko (po kilku dniach) i utrzymuje się do kilku, a nawet kilkunastu lat. Jednak podtrzymanie efektu leczniczego wymaga systematycznego wzrostu dawek (tachyfilaksja). Leki te wykorzystywane są również w przygotowaniu chorych do inwazyjnej diagnostyki, a także w przygotowaniu do leczenia operacyjnego, cytoredukcyjnego czy chemioterapii, gdyż zapobiegają przełomom lub zmniejszają zaostrzenie objawów choroby. Opisywana jest również stabilizacja wzrostu guza po tych lekach (szczególnie GEP-y *midgut*). W przypadku nieskuteczności analogów SS, lekiem drugiego rzutu w bioterapii GEP-ów jest interferon alfa. Wykazuje

on zbliżoną skuteczność terapeutyczną w opanowaniu objawów zależnych od zaburzeń hormonalnych, nieco większą siłę we wpływie na wzrost guza, ale jednocześnie znacznie więcej działań niepożądanych. Ze względu na fakt, iż większość GEP-ów wykazuje powolny wzrost, ogólnoustrojową chemioterapię należy zarezerwować dla nisko zróżnicowanych raków niezależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego i dla zaawansowanych GEP-ów wywodzących się z trzustki. Mimo wysokiego wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (powyżej 50%) użyteczność systemowej chemioterapii w tych nowotworach jest niska i ograniczona krótkotrwałością efektu leczniczego oraz toksycznością leków.

### **Celowana terapia radioizotopowa guzów neuroendokrynnych (GEP-NET) za pomocą znakowanych analogów receptora somatostatynowego**

**Dr med. Jarosław Ćwikła**

Pracownia Medycyny Nuklearnej Zakładu Diagnostyki Radiologicznej  
CSK MSWiA, Warszawa

Leczenie chorych z guzami o typie NET posiadających ekspresję receptorów somatostatynowych, dało racjonalne podstawy do użycia celowanej terapii radioizotopowej. W początkowym okresie tego typu terapii wykorzystywano wysokie aktywności [<sup>111</sup>In-DTPA] Pentetreotide. Nośnikiem energii niszczącej komórki guza były elektrony Augera. Z uwagi na mały zasięg tego typu promieniowania, wynoszący zaledwie wielkość jednej komórki, mogły one niszczyć tylko bezpośrednio komórkę z receptorem. Obecnie powszechnie używane są emiterzy promieniowania beta (<sup>90</sup>Y) lub beta i gamma (<sup>177</sup>Lu). Opracowano kilka kompleksów ligand-chelator, z których najważniejsze to: octreotide (DOTATOC), DOTA-lanreotide (DOTALAN) i octreotate (DOTATATE).

Wszystkie te analogi posiadają zdolność do połączenia się z receptorami sst 1–5 z różną siłą wiązania w zależności od dołączonego radioizotopu oraz różnym powinowactwem do poszczególnych podtypów receptora.

Pierwszym preparatem testowanym był <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC. Wielośrodkowe badania przetestowały skuteczność preparatu do skumulowanej wartości od 7,4 GBq do 21,3 GBq na leczenie, przy dawkach tych nie rejestrowano znaczących działań niepożądanych, rejestrowano jedynie przejściową odwracalną (NCI III stopnia) hematologiczną toksyczność. W badaniach stwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie w 27–34% przypadków na podstawie kryteriów RECIST. Kolejnym radioznacznikiem był <sup>90</sup>Y-DOTA-LAN, testowany w wielośrodkowym badaniu, całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie osiągnięto u 14% chorych. Była ona niższa niż w przypadku wykorzystania <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC.

Obecnie najpowszechniej w leczeniu wykorzystuje się analog o nazwie [Tyr3] octreotate (DOTA TATE), który posiada najwyższe powinowactwo do receptora sst 2. Dodatkowo wykorzystywany jest radioizotop <sup>177</sup>Lu obdarzony nieco niższą energią cząstek beta niż <sup>90</sup>Y. Osiągnięte rezultaty leczenia <sup>177</sup>Lu przedstawione w pilotażowym badaniu są wysoce zachęcające, gdyż w 38% przypadków w grupie 35 chorych stwierdzono całkowitą czy częściową odpowiedź na leczenie. Podobnie jak wcześniej nie stwierdzono znaczących klinicznie reakcji niepożądanych w trakcie kuracji.

Według obecnych rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS) w przypadku raków neuroendokrynnych o niskiej złośliwości (NECLM WHO II), których punktem wyjścia jest odcinek środkowy prajelita leczenie radioizotopowe znakowanymi ligandami jest zalecanym postępowaniem terapeutycznym. Szczególnie ma to zastosowanie w przypadku braku możliwości leczenia chirurgicznego, przy uogólnieniu procesu chorobowego (dość często spotykane w momencie diagnozy), przy widocznej progresji choroby, klinicznej, biochemicznej czy obrazowej oraz przy braku jej kontroli za pomocą leczenia objawowego za pomocą „zimnych” analogów receptora somatostatynowego (Sandostatin LAR, Somatulin PR).

Dodatkowo wydaje się, że wykorzystanie celowanej terapii radioizotopowej może być skuteczne w każdym przypadku, kiedy dotychczasowe leczenie nie jest skuteczne oraz zmiany posiadają ekspresję receptora somatostatynowego.

## **SESJA V — plakaty**

### **Rakowiaki przewodu pokarmowego**

**Ryszard Anielski, Mariusz Trystuła, Paweł Orlicki, Katarzyna Krzesiwo, Stanisław Cichoń**

Klinika Chirurgii Endokrynologicznej, III Katedra Chirurgii Ogólnej  
CM UJ, Kraków

**Wstęp:** Rakowiak to rzadki nowotwór zaliczany do guzów neuroendokrynnych, o powolnym przebiegu, wywodzący

się z układu rozproszonych komórek endokrynnych APUD. Najczęściej lokalizuje się w płucach, w wyrostku robaczkowym i w ścianie jelita. Zwykle jest rozpoznawany w pooperacyjnym badaniu parafinowym lub w czasie autopsji. **Metoda i materiał:** Analizie retrospektywnej poddano 10 chorych operowanych w latach 1987–2005 w III Klinice Chirurgii Ogólnej CM UJ, u których w badaniu histopatologicznym po operacji stwierdzono obecność rakowiaka

przewodu pokarmowego. Wśród nich były 4 kobiety i 6 mężczyzn w wieku 15–68 lat. Średni wiek wynosił  $47,2 \pm 16,9$  roku.

**Wyniki:** W 4 przypadkach rakowiak był zlokalizowany w jelicie cienkim, w 3 — w wyrostku robaczkowym i w jednym przypadku w żołądku, w odbytnicy i w pęcherzyku żółciowym. U żadnego z chorych nie stwierdzono objawów zespołu rakowiaka. Jedynie w jednym przypadku nowotwór został rozpoznany przed operacją na podstawie wycinków pobranych z olbrzymiego owrzodzenia żołądka, ale było to rozpoznanie raka nisko zróżnicowanego. W pozostałych przypadkach rozpoznanie rakowiaka zostało ustalone dopiero w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym. Siedmiu chorych było operowanych ze wskazań nagłych: 4 z powodu niedrożności, 2 z powodu ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, oraz 1 ze względu na ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego. Planowo operowano chorego z rakowiakiem żołądka oraz dwie chore z rakowiakiem wyrostka robaczkowego i odbytnicy. Poza lokalizacją w wyrostku, gdzie wielkość guza nie przekraczała 1 cm, w pozostałych przypadkach nowotwór wykazywał znaczne zaawansowanie miejscowe z naciekiem całej grubości ściany, przechodzącym na okoliczne tkanki. W 3 przypadkach stwierdzono potwierdzoną histologicznie obecność przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych.

**Wnioski:** Brak charakterystycznych objawów, trudności w diagnostyce przedoperacyjnej odpowiadają za późne rozpoznawanie ognisk rakowiaka w przewodzie pokarmowym. Najczęściej przyczyną interwencji chirurgicznej są ostre schorzenia przewodu pokarmowego, w których istotną rolę mogą odgrywać te wolno rozwijające się nowotwory. Niestety znaczne zaawansowanie kliniczne w takich przypadkach jest odpowiedzialne za złe wyniki leczenia rakowiaków rozwijających się w przewodzie pokarmowym.

**Słowa kluczowe:** rakowiak przewodu pokarmowego, leczenie operacyjne

## Carcinoid of gastrointestinal tract

**Ryszard Anielski, Mariusz Trystuła, Paweł Orlicki, Katarzyna Krzesiwo, Stanisław Cicho**

Department of Endocrinological Surgery, 3<sup>d</sup> Chair of General Surgery, Medical College, Jagiellonian University, Cracow

**Introduction:** Carcinoid is a rare neoplasm, which belongs to the group of neuroendocrine tumors, originating from the system of disperse endocrine APUD cells, slowly growing, mostly located in lungs, vermiform appendix and intestine wall, commonly diagnosed in postoperative histopathological findings or during the autopsy.

**Material and method:** Between 1987–2005 in 3<sup>d</sup> Department of General Surgery of Medical College of Jagiellonian University in Cracow, 10 patients were operated with diagnosis

of GI carcinoid tumor in postoperative histopathological findings. Retrospective analysis of cases was performed. There were 4 women and 6 men, aged from 15 to 68 years, average  $47.2 \pm 16.9$  years.

**Results:** In 4 cases the carcinoid tumor was located in a wall of intestine bowel, 3 in an appendix, one in a stomach, one in a rectum and one in a gallbladder. There was no patient with symptoms of carcinoid syndrome. Only in one case a neoplasm was discovered before the operative treatment during gastric ulcer biopsy, however a poorly differentiated gastric carcinoma was misdiagnosed. All of remaining cases were diagnosed postoperatively. In seven of patients the emergency operation was performed: in 4 cases for obstructive ileus, in 2 — for acute appendicitis and in one — for acute cholecystitis. The elective operation was performed in cases of gastric and of rectum carcinoid, and in one with appendix carcinoid during a operation of colon. Tumors localised in appendix were all in size 1 cm below. Remaining tumors were considerably locally advanced with the intestine wall neoplasm infiltration spreading to surrounding soft tissues. The presence of lymph nodes metastases was diagnosed histologically in 3 of cases.

**Conclusions:** The lack of characteristic clinical symptoms and preoperative diagnostic difficulties are responsible for the late diagnosis of carcinoid focus in GI tract. The most frequent reason of surgical intervention is an acute GI disease, caused by slowly growing carcinoid tumor. Unfortunately, the significant clinical progression of cancer is the basis of poor results of GI carcinoid tumor treatment.

**Key words:** GI carcinoid, surgical treatment

## Trudności diagnostyczne u chorego z rakiem neuroendokrynnym trzustki

**Anna Babińska<sup>1</sup>, Krzysztof Sworczak<sup>1</sup>, Kazimierz Jaśkiewicz<sup>2</sup>, Zbigniew Śledziński<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy, Gdańsk

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdańsk

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej, Gdańsk

Rzadkie występowanie raków neuroendokrynnych trzustki wiąże się z ograniczonymi danymi klinicznymi i prognostycznymi w tych guzach. Oznaczanie specyficznych i niespecyficznych markerów guzów neuroendokrynnych (we krwi jak i w tkance nowotworowej) charakteryzuje się wysoką czułością w ustaleniu właściwego rozpoznania. Ma ono również istotne znaczenie w prognozowaniu przebiegu choroby.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego z rakiem neuroendokrynnym trzustki, z wstępnym rozpoznaniem raka gruczołowego tego narządu.

Choroba rozpoczęła się w 31. roku życia krwawieniem z żyłaków przełyku. W badaniach obrazowych stwierdzono

obecność guza trzustki z przerzutami do wątroby i śledziony oraz towarzyszącą zakrzepicą żyły wrotnej. W trakcie laparotomii rozpoznano nieoperacyjne stadium zaawansowanej choroby nowotworowej. W wycinkach z zastosowaniem barwienia H-E rozpoznano utkanie raka gruczołowego trzustki. Chorego zakwalifikowano do chemioterapii gemcytabiną (Gemzar), którą kontynuowano przez rok. Z uwagi na niezwykle stabilny obraz choroby, w styczniu 2005 roku weryfikowano rozpoznanie histopatologiczne, a wykonane barwienia uzupełniono o badania immunohistochemiczne. Ostatecznie postawiono rozpoznanie raka neuroendokrynnego trzustki. Na podstawie dodatniego wyniku badania scyntygraficznego po podaniu znakowanego analogu somatostatyny, chorego wstępnie zakwalifikowano do celowanej terapii radioizotopowej.

Chorzy z guzami neuroendokrynnymi zawsze sprawiają znaczne trudności diagnostyczne. Współpraca specjalistów różnych dziedzin zwiększa szansę postawienia trafnego rozpoznania.

## Patient with pancreatic neuroendocrine carcinoma — diagnostic difficulty

**Anna Babińska<sup>1</sup>, Krzysztof Sworczak<sup>1</sup>,  
Kazimierz Jaśkiewicz<sup>2</sup>, Zbigniew Śledziński<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Endocrinology and Hemostatic Disorders, Gdańsk

<sup>2</sup>Department of Pathomorphology, Gdańsk

<sup>3</sup>Department of General and Endocrine Surgery and Transplantation, Medical University, Gdańsk

Because of the neuroendocrine tumours low incidence, limited data about the clinical outcome and prognostic factors are available. Specific or nonspecific tumour markers (in blood and neoplastic tissue) assay offers high sensitivity in establishing the diagnosis and what's more may have important prognostic significance.

We present the case of 36 years old man with neuroendocrine carcinoma of pancreas initially diagnosed as pancreatic adenocarcinoma. The first symptom, at the age 31, was a bleeding from esophageal varices. The tumor of pancreas with liver and the spleen metastases and concomitant portal vein thrombosis was diagnosed by radiological tests. During a surgical intervention inoperable stage of advanced neoplastic disease was set. In H-E stained tissue samples, adenocarcinoma of pancreas was recognized. The patient was qualified for chemotherapy with gemcytabin (Gemzar), which was continued for one year. Because of unexpected disease stabilization, histopathological verification with immunohistochemical analysis was made in January of 2005, which eventually confirmed the diagnosis of neuroendocrine carcinoma. On the basis of somatostatin receptor scintigraphy positive result, the patient was qualified for radiolabelled somatostatin analogues therapy.

Patients with neuroendocrine tumours always cause diagnostic problems. Different domains experts cooperation increases chance of accurate diagnosis.

## Przypadek współistnienia rakowiaka jelita cienkiego i pierwotnej nadczynności przytarczyc

**Grażyna Bednarek-Tupikowska<sup>1</sup>,  
Wiesław Tupikowski<sup>2</sup>, Krzysztof Tupikowski<sup>2</sup>,  
Eliza Kubicka<sup>1</sup>, Marek Bolanowski<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM, Wrocław

<sup>2</sup>Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław

Rakowiak jest rzadko występującym nowotworem z komórek neuroendokrynnych. Występuje w przewodzie pokarmowym, głównie w jelicie cienkim, grubym, wyrostku, żołądku, trzustce, a także w oskrzelach, gonadach i grasicy. Opisano nieliczne przypadki rakowiaka najczęściej grasicy u chorych z zespołem gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1), rzadziej MEN2. Niektórzy uważają współistnienie rakowiaka z pierwotną nadczynnością przytarczyc (PNP) za niekompletną formę MEN1. Opisano nieliczne przypadki współwystępowania rakowiaka z PNP.

Przedstawiamy 52-letnią kobietę, u której 3 lata temu wystąpiły kolkowe bóle brzucha, luźne stolce, chudnięcie. Ultrasonograficznie stwierdzono guz prawego dołu biodrowego. Operacyjnie wykazano duży guz jelita czczego z przerzutami do krezki i wątroby powodujący częściową niedrożność. Przypadek uznano za nieoperacyjny i wykonano zespolenie omijające. Histopatologicznie rozpoznano rakowiaka. Stwierdzono podwyższone wydalenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu, a także nieco podwyższone w surowicy stężenia adrenaliny, noradrenaliny, IGF-1 przy prawidłowych innych parametrach hormonalnych. Zastosowano chemioterapię 5-fluorouracyłem i leukoworyną. Następnie przez 1 rok stosowano Sandostatin LAR (20 mg/miesiąc), a stężenia w/w hormonów nie uległy istotnej zmianie. Po 2 latach z powodu objawów częściowej niedrożności wykonano prawostronną hemikolektomię i resekcję jelita krętego z guzem oraz usunięto liczne zrosty. Samopoczucie chorej uległo znacznej poprawie. Planowane jest leczenie izotopowe somatostatyną znakowaną itrem.

Z powodu obustronnej kamicy nerkowej, osteoporozy z towarzyszącym łagodnym nadciśnieniem tętniczym zbadano gospodarkę fosforanowo-wapniową, wykazując niewielką hiperkalcemię, hipofosfatemię, hiperkalciurię i podwyższenie stężenia parathormonu, co pozwoliło na rozpoznanie PNP. Badanie USG tarczycy i scyntygrafia MIBI wskazywały na obecność gruczolaka w przytarczycy górnej lewej. Ze względu na niewielką hiperkalcemię oraz zaawansowaną chorobę nowotworową zastosowano jedynie

leczenie zachowawcze bisfosfonianami i lekami hipotensyjnymi.

Przypadek wskazuje na konieczność wykonywania badań hormonalnych u chorych z rakowiakiem, ze względu na możliwe współistnienie innych endokrynopatii. Nie można w opisywanym przypadku ocenić efektywności leczenia długodziałającym analogiem somatostatyny.

**Słowa kluczowe:** rakowiak jelita, pierwotna nadczynność przytarczyc

## Small intestine carcinoid tumor and primary hyperparathyroidism — a case report

Grażyna Bednarek-Tupikowska<sup>1</sup>,  
Wiesław Tupikowski<sup>2</sup>, Krzysztof Tupikowski<sup>2</sup>,  
Eliza Kubicka<sup>1</sup>, Marek Bolanowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Medical University, Wrocław

<sup>2</sup>Lower Silesian Oncology Center, Wrocław

Carcinoid, rare tumor derived from neuroendocrine cells, originates in small and large intestine, appendix, stomach, pancreas, bronchus, thymus and gonads. Small number of carcinoids mainly thymic coexisting with multiple endocrine neoplasia (MEN) 1 syndrome, less often with MEN 2 were described. Some researchers consider coexistence of carcinoid with primary hyperparathyroidism (PHP) as an incomplete form of MEN 1. Several cases of carcinoid coexisting with PHP were reported.

We describe 52-year old woman, who suffered from colic abdominal pains, loose faeces and weight loss 3 years ago. Ultrasound revealed a tumor in lower-right abdominal quadrant. During surgery large jejunum tumor with mesenteric and hepatic metastases was discovered. Considered inoperable, an intestinal bypass was created. Carcinoid was diagnosed in histopathology. Elevated urine elimination of 5-hydroxyindoleacetic acid was observed as well as elevated serum adrenalin, noradrenalin, IGF-1 concentrations with other endocrine parameters within normal range. Patient received chemotherapy (5-fluorouracil, leucovorin) followed by Sandostatin LAR (20 mg/month) for 1 year without laboratory normalization. After 2 years because of partial small bowel obstruction a right colectomy and jejunum with tumor resection was performed, multiple adhesions were released. Patients' well-being was restored. A therapy with yttrium-labeled somatostatin is considered.

Because of bilateral nephrolithiasis, osteoporosis and benign arterial hypertension a calcium-phosphate balance was investigated. Slight hypercalcaemia, hypophosphatemia, hypercalciuria and parathormone elevation allowed the PHP diagnosis. Thyroid ultrasound and MIBI scintigraphy showed an upper-left parathyroid gland adenoma. Because of slight hypercalcaemia and advanced oncological disease

only conservative therapy with bisphosphonates and hypotensive drugs was introduced.

This case points the necessity of endocrine diagnostics in carcinoid patients because of possible coexistence of other endocrinopathies. In this case the efficacy of long acting somatostatin analog treatment can not be evaluated.

**Key words:** intestinal carcinoid, primary hyperparathyroidism

## Nieoperacyjny rakowiak krezki u 40-letniej kobiety — skuteczna stabilizacja choroby długotrwałą terapią analogiem somatostatyny

Krzysztof Błaut<sup>1</sup>, Małgorzata Siekierska-Hellmann<sup>1</sup>,  
Grzegorz Romanowicz<sup>2</sup>, Andrzej Łachiński<sup>3</sup>,  
Łukasz Obolończyk<sup>1</sup>, Krzysztof Sworczak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy, Gdańsk

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, Gdańsk

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej, Gdańsk

Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego rozpoznawane są coraz częściej. Postępowanie terapeutyczne w przypadku niemożności doszczętnego usunięcia guza pierwotnego i/lub przerzutów pozostaje trudnym problemem klinicznym.

Przedstawiamy przypadek chorej, u której rakowiaka przewodu pokarmowego rozpoznano w 40. roku życia. Podstawowymi objawami klinicznymi były: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, utrata masy ciała, wyczuwalny palpacyjnie guz w obrębie jamy brzusznej oraz pakiet węzłów chłonnych w dole nadobojczykowym lewym. Badanie TK jamy brzusznej uwidoczniło masę guzową długości 12,7 cm rozciągającą się od powłok do aorty, bez jej naciekania. Dobowe wydalanie 5-HIAA z moczem wynosiło 67 mg/dobę, a stężenie CgA w surowicy — 63,3 U/L. Badanie histopatologiczne węzła chłonnego nadobojczykowego ujawniło przerzut raka neuroendokrynnego o typie rakowiaka. W scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC wykazano intensywne gromadzenie znacznika w rzucie guza. W trakcie laparotomii zwiadowczej stwierdzono duży guz wychodzący najprawdopodobniej z krezki, otaczający tętnice krezkowe, niemożliwy do resekcji. W pobranym wycinku potwierdzono rozpoznanie raka neuroendokrynnego. Wobec dużej gęstości receptorów somatostatynowych wykazanych w scyntygrafii rozpoczęto leczenie oktreotydem (Sandostatin LAR 20 mg i.m. co 28 dni), uzyskując ustąpienie klinicznych objawów zespołu rakowiaka oraz podano 6 cykli chemioterapii. Uzyskano zmniejszenie się wymiarów guza. Odstąpiono od wcześniej planowanej telera-diaterapii, utrzymując leczenie oktreotydem. Tolerancja leczenia jest dobra. Nie obserwowano nawrotu objawów zespołu rakowiaka. W kolejnych badaniach TK jamy brzusznej obserwowano stopniowe zmniejszanie się wymiarów

guza (długość zmiany: XI.2004 — 11 cm; I.2005 — 8 cm; VIII.2005 — 6,5 cm).

Do chwili obecnej leczenie za pomocą Sandostatin LAR trwa 13 miesięcy. W prezentowanym przypadku nie obserwowano tachyfilaksji i nie było potrzeby zwiększania dawki oktreotydu. W przypadku rozwoju choroby rozważa się podanie leczniczej dawki oktreotydu sprzężonego z itrem.

### Inoperable mesenteric carcinoid tumor in 40-year-old female — succesful stabilisation of the disease during long-term therapy with somatostatin analogue

Krzysztof Błaut<sup>1</sup>, Małgorzata Siekierska-Hellmann<sup>1</sup>,  
Grzegorz Romanowicz<sup>2</sup>, Andrzej Łachiński<sup>3</sup>,  
Łukasz Obołończyk<sup>1</sup>, Krzysztof Sworczak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Diseases and Endocrinology, Gdańsk

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Gdańsk

<sup>3</sup>Department of General, Endocrinological and Transplantological Surgery, Medical University, Gdańsk

Nowadays gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are more common diagnosed. Therapeutic approach in case of inoperable tumor and/or metastases remain still unsolved problem in the clinical practice.

We present a case of 40-year-old female with the diagnosis of carcinoid tumor established in July 2004. The main clinical signs and symptoms were: abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, weight loss, palpable abdominal mass and palpable left supraclavicular lymph nodes. Abdominal CT scan revealed a tumor 12.7 cm in diameter. Diurnal urinal excretion of the hydroxyindoloacetic acid was 67 mg/day, serum CgA level was 63.3 U/L. Histopathological examination of the excised left supraclavicular lymph node revealed metastatic neuroendocrine cancer. Scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC revealed intense uptake of the radiotracer in the tumor. During explorative laparotomy an inoperable tumor probably of mesenteric origin and involving mesenteric vessels was found. Histopathological examination of specimen taken from the tumor confirmed diagnosis of the neuroendocrine cancer. Due to high density of somatostatin receptors in the scintigraphy, therapy with octreotide (Sandostatin LAR 20 mg i.m. every 28 days) was started and symptoms of the carcinoid syndrome regressed. After 6 courses of chemotherapy the shrinkage of the tumor was obtained. Previously planned teloradiotherapy was ceased. Treatment with octreotide was continued with good tolerance. No recurrence of signs and symptoms of the carcinoid syndrome was observed. Repeated abdominal CT showed continuous gradual shrinkage of the tumor (diameter of the tumor: XI.2004 — 11cm; I.2005 — 8 cm; VIII.2005 — 6.5 cm).

Till now the treatment with octreotide is maintained (for 13 months). No tachyphylaxis was observed and it was no need to increase the dose of octreotide. Next step in the case of progression would be therapy with octreotide linked with itrium.

### Antagoniści GHRH — nie konkurencja, lecz cenne uzupełnienie leczenia analogami somatostatyn

Ryszard Brackowski, Barbara Zubelewicz-Szkodzińska,  
Adam Błażelonis, Aleksander Danikiewicz,  
Wojciech Romanowski, Anna Rzycka-Piętka

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Wydziału Zdrowia Publicznego w Bytomiu Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice

Somatostatyna jest hormonem o wielokierunkowym działaniu. Hamuje ona wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową, a także wielu hormonów przewodu pokarmowego, takich jak np. glukagon, gastryna, sekretyna i VIP. Jednocześnie zarówno bezpośrednio poprzez receptory somatostatynowe, jak i pośrednio poprzez hamowanie produkcji IGF — może wywierać działanie antyproliferacyjne i proapoptotyczne. Właściwości te sprawiły, że somatostatyna, a szczególnie jej długodziałające analogi, znalazły zastosowanie w leczeniu neuroendokrynnych guzów przewodu pokarmowego. W schorzeniach tych jest lekiem redukującym objawy związane z nadmierną produkcją hormonów przewodu pokarmowego, jak i spowalniającym rozwój nowotworu. O ile jednak w pierwszym przypadku skuteczność somatostatyny sięga niemal 90%, to w drugim wynosi ona zaledwie około 10%. Dlatego podejmowane są próby kojarzenia somatostatyny z innymi lekami. Jedną z przyczyn słabszego oddziaływania na wzrost nowotworu może być wtórne do obniżenia wydzielania hormonu wzrostu i IGF-I podwyższenie produkcji GHRH. Dlatego też pojawiły się próby zastosowania w leczeniu tych schorzeń antagonistycznych analogów GHRH. W krótkim czasie po określeniu struktury ludzkiego hormonu uwalniającego hormon wzrostu, zostało zsyntetyzowanych wielu jego analogów. Jako pierwsi zsyntetyzowanego takiego analogu opisali Ling i wsp. Duża część poznanych już i zsyntetyzowanych analogów GHRH to agoniści, których synteza przebiegała z myślą praktycznego wykorzystania zarówno w celach diagnostycznych, jak i leczniczych.

Działanie antagonistów GHRH przebadano w licznych badaniach *in vitro* i *in vivo*. W badaniach *in vitro* wykazano, że związki te mają zdolność hamowania, indukowanego przez GHRH, wydzielania hormonu wzrostu przez komórki przysadki szczura. W badaniach *in vivo* wykazano, że zarówno ostre, jak i przewlekłe podawanie antagonistycznych analogów GHRH zmniejsza zawartość GH i IGF-I w surowicy krwi szczurów oraz ekspresję mRNA dla IGF-I w wątrobie.

Ponadto w badaniach własnych (Braczkowski i wsp.) udało się wykazać zdolność do produkcji IGF-I, IGF-II przez tkankę nowotworową oraz obecność w niej receptora IGF-I, jak i wariantu składania receptora GHRH. Hormony te mogły auto/parakrynnie wpływać na wzrost nowotworu, a analog GHRH był w stanie hamować to działanie (jak dotąd nie wykazano jedynie obecności wariantu wycinania receptora GHRH w guzach neuroendokrynnych). Antagonistyczne analogi GHRH są w stanie hamować to auto-/parakrynnie działanie.

Antagonistyczne analogi GHRH nie są jednak w stanie tak skutecznie jak somatostatyna hamować sekrecję hormonów przewodu pokarmowego. Należy też zwrócić uwagę, że wspomniane już powyżej antyproliferacyjne działanie somatostatyny zachodzi także poprzez jej bezpośrednie działanie na receptory somatostynowe w tkance nowotworowej. Antagoniści GHRH nie będą więc najprawdopodobniej w stanie zastąpić somatostatyny w leczeniu neuroendokrynnych guzów przewodu pokarmowego, lecz co może wydać się dziwne ze względu na podobne działanie, w pewnych sytuacjach mogą być cennym uzupełnieniem tego leczenia.

### Antagonistic analogs of GHRH — not a competition but a valuable completion of neuroendocrine tumors therapy with somatostatin analogs

*Ryszard Braczkowski, Barbara Zubelewicz-Szkodzińska, Adam Błażelonis, Aleksander Danikiewicz, Wojciech Romanowski, Anna Rzycka-Piętka*

*Department of Internal Medicine of Public Health Faculty in Bytom, Medical University of Silesia, Katowice*

Somatostatin is a hormone with a pleiotropic action. It inhibits secretion of growth hormone by hypophysis as well as secretion of gastrointestinal hormones such as glucagon, gastrin, secretin and VIP. Somatostatin has also antiproliferative and proapoptotic properties. This action can go directly through somatostatin receptors and indirectly through the inhibition of the IGF — production. All this properties make somatostatin and especially its long acting analogs, useful in therapy of neuroendocrine tumors. Reduction of syndromes connected to observed in this tumors hypersecretion of gastrointestinal tumors as well as inhibition of tumor growth is observed after therapy with long acting somatostatin analogs. Whereas the first was observed in 90%, the latter in much smaller number. One of the reasons of this phenomenon may be increased GHRH secretion, secondary to the declined secretion of IGF-I. There were the suggestions of using of antagonistic analogs of GHRH in such situations.

Number of GHRH analogs has been synthesized after the discovery of GHRH structure. Many of them were agonist synthesized in purpose of diagnosis and therapy.

The properties of antagonists has been examined in many *in vitro* and *in vivo* studies.

It was demonstrated that this analogs had the ability to diminish growth hormone and IGF-I secretion. More the ability of tumors for production of IGF-I, IGF-II and GHRH as well as the presence of IGF-I receptor and the splice variant of GHRH has been demonstrated by many authors (one of such a works presented Braczkowski et al) (GHRH receptors splice variants has been demonstrated in other than neuroendocrine tumors). These hormones can promote tumor growth on autocrine/paracrine way and antagonists of GHRH can inhibit this action.

Antagonistic analogs of GHRH are not able to inhibit gastrointestinal hormones secretion so effectively as somatostatin analogs. And more — antiproliferative action of somatostatin goes not only through inhibition of IGF-I, but also through its receptors in tumor tissue, and this action cannot be replaced by GHRH antagonists. So in conclusion we can say that antagonistic analogs of GHRH probably never replace somatostatin analogs in therapy of neuroendocrine tumors, but paradoxically despite very similar action these two groups of analogs can be associated together.

### Przypadek wyspiaka trzustki wydzielającego insulinę u 18-letniej ciężarnej

*Henryk Fuchs<sup>1</sup>, Krystyna Kassian<sup>1</sup>, Dorota Cylka<sup>2</sup>, Jerzy Lubikowski<sup>3</sup>, Maciej Wójcicki<sup>3</sup>, Zbigniew Celewicz<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Oddział Endokrynologiczno-Wewnętrzny SP Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego, Szczecin

<sup>2</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych SP ZOZ, Stargard Szczeciński

<sup>3</sup>Oddział Chirurgii Ogólnej Wojewódzkiego Transplantologii SP Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego, Szczecin

<sup>4</sup>Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej Katedry Położnictwa i Ginekologii PAM, Szczecin

Przedstawiono rzadko opisywany w piśmiennictwie (dotychczas: 22 doniesienia na świecie) przypadek guza neuroendokrynnego trzustki wydzielającego insulinę u ciężarnej. Osiemnastoletnią uczennicę szkoły średniej w jedenastym tygodniu ciąży przekazano do Oddziału Endokrynologiczno-Wewnętrznego Szpitala Wojewódzkiego w Szczecinie z Oddziału Chorób Wewnętrznych Szpitala w Stargardzie Szczecińskim, gdzie przyjęto ją z powodu nawracających napadów drgawkowych z utratą przytomności i hipoglikemią sięgającą 29 mg/dl (1,33 mmol/l). Od ponad 6 miesięcy chorą leczono pochodną kwasu walproinowego z powodu nawracających drgawek i podejrzenia padaczki. W Szpitalu w Stargardzie Szczecińskim wykluczono przyjmowanie pochodnych sulfonilomocznika na podstawie badania toksykologicznego krwi i mimo negatywnego badania USG jamy brzusznej wysunięto podejrzenie *insulinoma*. Po przyjęciu chorej do Oddziału Endokrynologiczno-Wewnętrznego

obserwowano nawracającą hipoglikemię z najniższą wartością stężenia glukozy 29 mg/dl (1,61 mmol/l) i hiperinsulinemię z najwyższymi wartościami stężenia insuliny we krwi sięgającymi 71,3 mIU/ml (norma do 27 mIU/ml). Towarzyszyły temu drgawki i epizody utraty świadomości, która powracała po podaniu dożylnym glukozy. Powtórne badanie USG jamy brzusznej wypadło prawidłowo, ale w badaniu endosonograficznym stwierdzono nieznacznie hiperechogeniczną zmianę średnicy 10 mm w obrębie głowy trzustki. Po wykluczeniu innych endokrynologicznych przyczyn niedocukrzeń ustalono rozpoznanie *insulinoma*. Przeprowadzono badanie położnicze wraz z oceną ultrasonograficzną płodu, które potwierdziły obecność prawidłowo rozwijającej się ciąży. Chorą przekazano do Oddziału Chirurgii Ogólnej i Transplantologii SP Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Szczecinie, gdzie wykonano zabieg laparotomii i wyluszczenia guzka z głowy trzustki. Bezpośrednio po operacji możliwe była zmniejszenie, a następnie odstawienie dożylnych wlewów roztworu glukozy. W ciągu kilku następnych dni nastąpiła normalizacja glikemii i insulinemii. W badaniu histopatologicznym stwierdzono *pancreatic endocrine tumor* z komórkami o małym stopniu atypii, z cechami naciekania torebki włóknistej oraz angioinwazji. Rozpoznanie potwierdzono dodatnim badaniem immunohistochemicznym na obecność chromograniny. Chorą w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu z zaleceniem dalszej kontroli endokrynologicznej i położniczej.

### Case of insulinoma in 18-year old pregnant women

Henryk Fuchs<sup>1</sup>, Krystyna Kassian<sup>1</sup>, Dorota Cylka<sup>2</sup>,  
Jerzy Lubikowski<sup>3</sup>, Maciej Wójcicki<sup>3</sup>,  
Zbigniew Celewicz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Internal Diseases, Regional Hospital, Szczecin

<sup>2</sup>Department of Internal Diseases, District Hospital, Stargard Szczeciński

<sup>3</sup>Department of General Surgery and Transplantology, Regional Hospital, Szczecin

<sup>4</sup>Department of Maternal and Fetal Medicine, Chair of Obstetrics and Gynecology, Pomeranian Medical University, Szczecin

The case of rarely described (up to now: 22 reports from all over the world) neuroendocrine tumor of the pancreas secreting insulin in pregnant woman has been presented. A 18 year old pupil of secondary school in eleventh week of pregnancy was transferred from the Department of Internal Diseases of District Hospital in Stargard Szczeciński to the Department of Endocrinology and Internal Diseases of Regional Hospital in Szczecin. The reason of her admission to the hospital in Stargard Szczeciński were recurring paroxysmal convulsions with losing consciousness and concomitant hypoglycemia reaching 24 mg/dl (1.33 mmol/l). Over six months earlier the diagnosis of epilepsy was made and

the patient was treated with valproinic acid derivative. During hospitalization in Stargard Szczeciński sulphonylurea abuse was excluded basing on toxicologic examination of blood and despite of the negative abdominal sonography the suspicion of *insulinoma* was established. After admission to the Department of Endocrinology and Internal Diseases in Szczecin recurring hypoglycemia reaching 29 mg/dl (1.61 mmol/l) and hyperinsulinemia up to 71.3 mIU/ml (normal upper value: 27 mIU/ml) accompanied by convulsions and losing consciousness regaining after intravenous administration of glucose solutions were observed. Repeated abdominal sonography gave negative results but endosonography revealed slightly hyperechogenic area with diameter of 10 mm located in the head of pancreas. After exclusion of other endocrinological causes of hypoglycemia diagnosis of *insulinoma* was made. Obstetrical examination and transvaginal sonography confirmed normal developing pregnancy. The patient was transferred to the Department of General Surgery and Transplantology of the Regional Hospital in Szczecin where laparotomy and tumor excision from the head of pancreas were performed. Reduction followed by discontinuation of intravenous glucose supply was possible immediately after the operation. Concentrations of glucose as well as insulin in blood normalized in next few days after surgery. Histopathologic examination revealed *pancreatic endocrine tumor* with low grade atypic cells and signs of the fibrous capsule infiltration as well as invasion of vessels. The diagnosis was confirmed by positive immunohistochemic staining for chromogranin. The patient in good condition was discharged with recommendation of further endocrinologic and obstetric control.

### Rakowiak z towarzyszącym zespołem Cushinga, opis przypadku

Aleksandra Gilis-Januszewska, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Małgorzata Trofimiuk, Dorota Pach, Filip Gołkowski, Elwira Przybylik-Mazurek, Bohdan Huszno

Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

**Wstęp:** Różnorodny obraz kliniczny guzów wywodzących się z komórek chromochłonnych, zależny od spektrum wydzielanych przez nie biologicznie czynnych substancji, może być przyczyną wielu trudności diagnostycznych i terapeutycznych.

**Opis przypadku:** 32-letnią pacjentkę L.A. przyjęto do Kliniki Endokrynologii CM UJ w Krakowie z powodu nasilonych cech hiperkortycyzmu i hiperandrogenizacji. W badaniach laboratoryjnych obserwowano m.in. głęboką hipokaliemię i hiperglikemię. W przebiegu hospitalizacji doszło do masowego krwawienia z jelita cienkiego i proksymalnego



odcinka jelita grubego, które opanowano leczeniem zachowawczym. W wykonanych badaniach hormonalnych stwierdzono bardzo wysokie stężenie kortyzolu, ACTH, a także dobowego wydalania metabolitów kortyzolu i kwasu 5-OH-indoloocetowego. Przeprowadzone testy wskazywały na ACTH-zależny zespół Cushinga spowodowany ektopową produkcją tego hormonu. W badaniach obrazowych stwierdzono obecność guza okolicy wnęki śledziony i licznych zmian w wątrobie o charakterze przerzutów. Scyntygrafia z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDTA/HYNIC-Octreotate wykazała gromadzenie znacznika w podobnej lokalizacji. Biopsja zmian w wątrobie potwierdziła histopatologicznie rozpoznanie rakowiaka. Kolonoskopia i inne badania dodatkowe nie pozwoliły na ustalenie punktu wyjścia procesu rozrostowego. W badaniu MRI przysadki stwierdzono obecność mikrogruczolaka. Po wprowadzeniu do leczenia aminoglutetymidu, następnie długodziałającego analogu somatostatyny (Sandostatin LAR) uzyskano znaczną poprawę kliniczną oraz obniżenie stężenia kortyzolu i metabolitów serotoniny w moczu. Ze względu na stopień zaawansowania choroby, chorą zdyskwalifikowano od leczenia operacyjnego, podjęto paliatywne leczenie 5-fluorouracylem. Chorą zakwalifikowano do leczenia analogiem somatostatyny znakowanym  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE). Przed przyjęciem do szpitala pacjentka zmarła nagle w przebiegu masywnej zatorowości płucnej.

### Cushing's syndrome as carcinoid manifestation, case report

*Aleksandra Gilis-Januszewska, Małgorzata Trofimiuk, Dorota Pach, Alicja Hubalewska-Dydejczyk, Filip Gołkowski, Elwira Przybylik-Mazurek, Bohdan Huszno*

*Chair and Department of Endocrinology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracow*

**Introduction:** Type of the biologically active substances secreted by neuroendocrine tumours strongly influences their clinical picture.

**Case report:** 32 years old female (L.A.) was hospitalized in Endocrinology Department of CM UJ due to hypercorticism signs and symptoms and virilisation. She was previously diagnosed with diabetes mellitus. Profound hypokaliemia was also noted. The course of the disease was complicated by the severe intestinal bleeding, which was treated non-surgically. Further examination revealed very high levels of cortisol, ACTH in blood plasma, and elevated urinary excretion of cortisol and 5-OH-IAA. Based on results of functional testing ACTH-dependent Cushing syndrome due to ectopic secretion of ACTH was diagnosed. Imaging (US, CT) revealed the large tumour located in the hilus region of the spleen and also multiple hepatic

metastases. Scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -EDTA/HYNIC-Octreotate showed the uptake of the tracer in similar location. After biopsy of the hepatic lesions carcinoid was diagnosed. The primary tumour was not identified in spite of careful examination. On MRI the presence of pituitary microadenoma was also noted. The patient was treated with aminoglutethymide and long acting somatostatin analogue (Sandostatin LAR). Afterwards clinical and biochemical improvement was noted. As the disease was generalized, no surgical treatment could be performed. The palliative chemotherapy with 5-FU was implemented. The patient was approved for therapy with somatostatin analogue labeled with  $^{90}\text{Y}$  ( $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE). Unfortunately before admission to the hospital, she died suddenly for massive pulmonary embolism.

### Rakowiak żołądka jako wzrastający problem kliniczny — postępy w diagnostyce i ocena skuteczności leczenia w materiale własnym

*Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Aleksandra Gilis-Januszewska<sup>1</sup>, Piotr Szybiński<sup>2</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>, Katarzyna Fröss-Baron<sup>1</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Jan Kulig<sup>2</sup>, Renata Mikołajczak<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>3</sup>Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, POLATOM-Swierk

**Wstęp:** Rakowiak żołądka (GC) jest nowotworem stanowiącym około 2% wszystkich npl żołądka. Ostatnio obserwuje się wzrost zachorowalności tłumaczony zwiększoną wykrywalnością (rozpowszechnienie diagnostyki endoskopowej) i stosowaniem leków hamujących wydzielanie HCl (hipergastrinemia i wtórna proliferacja komórek chromochłonnych). W diagnostyce i leczeniu GC stosowane są: EUS, SRS (scyntygrafia znakowanymi analogami somatostatyny), endoskopowa resekcja zmiany, resekcja chirurgiczna, embolizacja, leczenie somatostatyną oraz radioterapia  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE.

**Materiał i metoda:** W latach 1988–2005 leczono 20 pacjentów (śr. wieku  $58 \pm 12$ ; 16 ♀, 4 ♂) z histologiczno-patologicznie potwierdzonym GC, którzy stanowili 28% (69) chorych z rozpoznaniem rakowiaka. Poza badaniami biochemicznymi i lokalizacyjnymi, w tym scyntyografią z  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Octreotate i stężeniem chromograniny A, oceniono kliniczny przebieg choroby oraz sposób i skuteczność postępowania leczniczego.

**Wyniki:** U 65% pacjentów rozpoznano typ I, u 5% — II, 30% — III GC, u 3 pacjentów stwierdzono proces rozsiany. Spośród badań wizualizacyjnych najczulsza okazała się endoskopia i SRS. Średnia wartość chromograniny A wynosiła ( $55,8 \pm 98$  U/L; n: 2–18 U/L), z maksymalnymi

wartościami u chorych z procesem rozsiałym (maks. 295 U/L). W trakcie obserwacji zmarło 4 pacjentów: typ I — 2, typ II — 1, typ III — 1. U większości pacjentów przeprowadzono częściową lub całkowitą resekcję żołądka, w typie I (GC) u 2 pacjentów zastosowano leczenie Sandostatin LAR (u 1 — cofnięcie się zmian w obrazie gastrokopowym, a jednego zakwalifikowano do leczenia  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE). **Wnioski:** Wzrost zachorowań na GC wskazuje na konieczność poszerzenia metod diagnostycznych i leczniczych. Podstawową metodą leczniczą nadal pozostaje endoskopia lub chirurgiczna resekcja zmiany; obiecujące wydają się wyniki leczenia Sandostatiną LAR w typie I. W nieoperacyjnych i rozsiałych GC należy rozważyć skojarzenie terapii Sandostatiną LAR i  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE. Wydaje się, że ze względu na zróżnicowany przebieg kliniczny konieczna jest indywidualna ocena przypadków w doborze optymalnej terapii.

### Gastric carcinoid — the increasing clinical problem. the new diagnostic approach and assessment of the therapeutic efficacy based on the own material

*Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Aleksandra Gilis-Januszevska<sup>1</sup>, Piotr Szybiński<sup>2</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>, Katarzyna Fröss-Baron<sup>1</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Jan Kulig<sup>2</sup>, Renata Mikołajczak<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Chair and Department of Endocrinology, Medical College, Jagiellonian University, Cracow

<sup>2</sup>Gastrointestinal and General Surgery Department, Medical College, Jagiellonian University, Cracow

<sup>3</sup>Radioisotope Centre POLATOM, Otwock-Swierk

Gastric carcinoid (GC) tumors are rare lesions, constituting less than 2% of all gastric npls. The incidence of GC appears to be increasing, what can be explained by the increased detection caused by the common use of the endoscope and the pervasive use of acid suppressive therapy leading to hypergastrinaemia which in turns cause proliferation of the enterochromatofine like cells. In the diagnosis and therapy of the GC there are numerous new methods in use like: EUS, SRS(somatostatine receptor scintigraphy), endoscopic and surgical gastric resection, embolisation, somatostatin therapy and  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE radioimmunotherapy.

**Material and methods:** in 1988–2005 20 patients were diagnosed with the hist.path. confirmed GC (mean age —  $58 \pm 12$ ; 16 ♀, 4 ♂) constituting 28% (69) of all patients diagnosed with carcinoid. In all patients gastroscopy, CT/MRI, EUS  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Octetate scintigraphy, chromogranin A serum level, clinical manifestation of the disease and the type and efficacy of the therapy were assessed.

**Results:** Among 21 GC patients 65% was diagnosed as type I, 5% as type II and 30% as type III. During 2 years of the

observation 4 patients with disseminated stage of the disease have died (1 patient with type I, type II type III). The best detective value was found for the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Octetate scintigraphy both for the primary and the metastatic lesions. In all patients the increased level of chromogranin A was found ( $55.8 \pm 98$  U/L; n: 2–18 U/L), with maximum level observed in the patients with the disseminated disease (max. 295 U/L). In most cases partial or total gastric resection was performed, however in one patient with type I GC treated only with the somatostatin a complete endoscopic remission was observed.

**Conclusions:** As the number of GC is increasing the extensive diagnostic a therapeutic methods development is needed. However the endoscopic or surgical gastric resection are still a basic treatment, the use of somatostatin in type I, somatostatin and  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE radioimmunotherapy in nonoperative, disseminated cases seems to be very promising. Due to the different clinical course of the disease it seems that the treatment should be individually tailored to reach the best and optimal effect.

### $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE i Sandostatin LAR w leczeniu rozsialego rakowiaka oskrzela, opis przypadku

*Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>, Jolanta Kunikowska<sup>2</sup>, Leszek Królicki<sup>2</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Renata Mikołajczak<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej, Warszawa

<sup>3</sup>Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, POLATOM-Swierk

Celem doniesienia jest przedstawienie przebiegu choroby u 57-letniej pacjentki z 9-letnim wywiadem w kierunku rakowiaka oskrzela, po leczeniu operacyjnym w 1996 roku (lobectomy prawostronna), z zastosowaniem w terapii  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE łącznie z zimnym analogiem somatostatyny (Sandostatin LAR).

W latach 1996–2002 choroba przebiegała bezobjawowo. W 2002 roku stwierdzono nacieki pozagalkowy rakowiaka i przeprowadzono radioterapię gałek ocznych (5000 rad w 25 frakcjach). W 2004 roku pojawiły się zmiany o typie meta do wątroby i płuc. W lutym 2005 roku chora w stanie ogólnym ciężkim, wyniszczona, z zaburzeniami elektrolitowymi i objawami zespołu rakowiaka została przyjęta do Kliniki Endokrynologii CM UJ. Wykonano scyntyografię całego ciała analogiem somatostatyny  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE, w której stwierdzono liczne ogniska przerzutowe (głównie kości, śródpiersia, jamy brzusznej). Z powodu nasilonych objawów klinicznych stosowano Sandostatin LAR w dawce 20–30 mg, w odstępach miesięcznych, uzyskując znaczną poprawę stanu ogólnego chorej i zmniejszenie objawów. Pacjentkę zakwalifikowano do  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE

terapii. Zaplanowano podanie  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE o łącznej radioaktywności  $7,4 \text{ GBq/m}^2$  powierzchni ciała, w czterech kursach terapeutycznych, co 4–6 tygodni (w zależności od wyników badań biochemicznych i parametrów morfologicznych krwi). W celu ograniczenia nefrotoksycznego działania radioizotopu itru stosowano dożylny wlew roztworu aminokwasów. Pomiędzy kursami radioterapii ze względu na objawy zespołu rakowiaka kontynuowano leczenie Sandostatyn LAR. Obecnie planowane są 2 kolejne podania  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE. Po radioterapii obserwowano wyłącznie przejściową leukopenię ( $2230/\mu\text{l}$ ) oraz niewielki wzrost wartości AP i GGTP.

**Wnioski:** Zastosowanie radioterapii za pomocą analogu somatostatyny znakowanym  $^{90}\text{Y}$  w połączeniu z zimnym analogiem wydaje się być leczeniem z wyboru przy rozsiały rakowiakach, znacznie poprawiającym stan chorych.

### **$^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE and Sandostatin LAR in the treatment of the disseminated bronchial carcinoid, a case report**

**Alicja Hubalewska-Dydejczyk<sup>1</sup>, Anna Sowa-Staszczak<sup>1</sup>, Jolanta Kunikowska<sup>2</sup>, Leszek Królicki<sup>2</sup>, Bohdan Huszno<sup>1</sup>, Renata Mikołajczak<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Chair and Department of Endocrinology Medical College, Jagiellonian University, Krakow

<sup>2</sup>Medical Academy, Department of Nuclear Medicine, Warsaw

<sup>3</sup>Radioisotope Center, POLATOM-Otwock-Świerk

The aim of the study is to describe the course of disease in the 57 year old female patient with 9 years history of the bronchial carcinoid. The patient was operated in 1996 (right lobectomy) and then treated with  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE and somatostatin analogue (Sandostatin LAR). In 1996 to 2002 the patient had no clinical signs of the disease. In 2002 the retrobulbar infiltration of the carcinoid was found, and radiotherapy was performed (5000 rad, in 25 fractions). In 2004 liver and lung metastatic lesions were detected. In 02.2005 the patient in general poor condition, cachectic, with diselectrolitaemia and carcinoid syndrome was admitted to the Department of Endocrinology CMUJ. In the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA//HYNIC-Octreotate scintigraphy dissemination of the disease was found (with metastases in abdomen, thorax and bones). Due to the severe carcinoid syndrome Sandostatin LAR was introduced (20–30 mg every 4 weeks) with the important improvement in clinical status and the decrease of the carcinoid syndrome. The patient was planned to  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE therapy.  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE therapy was planned for total  $7.4 \text{ GBq/m}^2$  on body surface radioactivity, in 4 therapeutic courses, every 4–6 week (depending on biochemical parameters and blood morphology). To reduce  $^{90}\text{Y}$  nephrotoxicity intravenous amino acids infusions were used. Due to the carcinoid syndrome between the radiotherapy courses the Sandostatin LAR

treatment was continued. Actually, next 2  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE courses are planned. After radiotherapy only transient leucopenia ( $2230/\mu\text{l}$ ) and small increase of AP and GGTP were observed.

**Conclusions:**  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE and Sandostatin LAR treatment seems to be a method of choice in the disseminated carcinoid cases, with noted improvement of clinical status of the patient.

### **Przypadek powikłanego rakowiaka jelita grubego**

**Aleksandra Kaczka, Alicja Kozłowska,**

**Ewa Małecka-Panas**

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego, Łódź

Przedstawiamy przypadek 52-letniego chorego po prawostronnej hemikolektomii z powodu guza zagięcia wątrobowego we wrześniu 1993 roku. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono guz o utkaniu *carcinoid partim anaplasticum* naciekający całą grubość ściany jelita oraz cechy rozrostu odczynowego w okolicznych węzłach chłonnych.

Od 1999 roku pacjent był wielokrotnie hospitalizowany z powodu epizodów odwodnienia o różnym stopniu nasilenia w przebiegu gwałtownych biegunek z towarzyszącymi kolkowymi bólami brzucha oraz wymiotami. Wykonane badania obrazowe (scyntygrafia z użyciem analogu somatostatyny znakowanego  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , tomografia komputerowa jamy brzusznej) pozwoliły stwierdzić wzmożone gromadzenie się znacznika w mnogich ogniskach jamy brzusznej, nie potwierdziły jednak jednoznacznie obecności zmian sugerujących wznowę choroby; w badaniach endoskopowych i histopatologicznych stwierdzono przewlekły zanikowy nieżyt żołądka oraz nacieki zapalne błony śluzowej jelita. Nie stwierdzano także zmian w stężeniach hormonów poza okresowo podwyższonymi stężeniami chromograniny A. W czerwcu 2003 roku u chorego rozpoznano chłoniaka grudkowego, a w październiku 2003 roku włączono chemioterapię według schematu CC.

Ze względu na nawrót dolegliwości w postaci biegunek z towarzyszącymi bólami brzucha i poceniem się w lipcu 2004 roku zdecydowano o włączeniu terapii analogami somatostatyny. Chory otrzymał 20 iniekcji podskórnych preparatu oktreotydu w dawce  $100 \mu\text{g}$ , a następnie był leczony preparatami o przedłużonym działaniu w dawce 20 mg, podawane co 4 tygodnie przez 6 miesięcy z dobrą tolerancją leku i obserwowanym zmniejszeniem nasilenia dolegliwości. W marcu 2005 roku chory trafił do tutejszego szpitala z objawami ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego i miał wykonany zabieg cholecystektomii, prawdopodobnie w związku z leczeniem okterotydem.

Obecnie chory znajduje się w stadium remisji.

**Słowa kluczowe:** rakowiak jelita grubego, somatostatyna

## Complicated colon carcinoid — case report

Aleksandra Kaczka, Alicja Kozłowska,  
Ewa Małecka-Panas

Department of Digestive Tract Diseases, Medical University of Lodz

We present a case of 52 years old male, after right hemicolectomy because of the hepatic flexure tumour in September 1993. In postoperative histology tumour of carcinoid texture, partially anaplastic, infiltrating the whole thickness of colon wall and reactive hyperplasia in regional lymph nodes were confirmed. Since 1999 the patient has been admitted to the hospital many times because of episodes of dehydration due to sudden attacks of watery diarrhoea and vomiting with colicky abdominal pain. The image studies were performed (scintigraphy with somatostatin analogue marked with  $^{99m}\text{Tc}$ , CT): increased marker uptake was noticed in multiple locations in abdomen, but the results did not indicate clearly the recurrence of the disease. In endoscopic and histological examinations chronic atrophic gastritis and inflammatory infiltration of the colon mucosa were found. No changes in hormone levels, except for periodically elevated concentration of chromogranin A, were observed. In June 2003 follicular lymphoma was diagnosed and in October 2003 chemotherapy was administered (CC-scheme). Because of recurrence of complaints (diarrhoea with abdominal pain and sweating) it was decided to start somatostatin analogue therapy in July 2004. Control images studies showed no cholecystolithiasis. The patient received 20 subcutaneous injections of octreotide (100 ug) followed by octreotide LAR preparation (20 mg — injection every 4 weeks for 6 months) with good tolerance and visible reduction of symptoms. In March 2005, the patient was admitted to a hospital with acute symptoms of cholecystitis and he underwent cholecystectomy, which can be connected with octreotide therapy. Now, the patient is in the remission of the disease.

**Key words:** colon carcinoid, somatostatin

## Nowa metoda obrazowania insulinoma za pomocą radiofarmaceutyku $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE (Tektrotyd) na przykładzie dwóch chorych

Grzegorz Kamiński<sup>1</sup>, Norbert Szaluś<sup>2</sup>,  
Wojciech Zgliczyński<sup>3</sup>, Piotr Zdunowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

<sup>2</sup>Ośrodek Medycyny Nuklearnej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>Oddział Diagnostyki Endokrynologicznej CMKP3, Warszawa

**Wstęp:** Insulinoma jest guzem neuroendokrynnym, w którym jedynie w połowie przypadków stwierdza się nadmierną ekspresję receptorów dla somatostatyny (SSTR). Z tego względu standardowe badania obrazowe z zastosowaniem

waniem octreotydu znakowanego  $^{111}\text{In}$  (Octreoscan) są często „fałszywie ujemne”. Nowy radiofarmaceutyk Tektrotyd ma 14–17 razy wyższe powinowactwo do SSTR 2 w porównaniu do Octreoscanu. Wydaje się przez to, że zastosowanie go może być bardzo użyteczne w diagnostyce obrazowej insulinoma, nawet guzów z niewielką ekspresją SSTR 2.

**Cel pracy:** Ukazanie możliwości obrazowania insulinoma za pomocą Tektrotydu na podstawie opisu dwóch chorych.

**Materiał i metody:** W badaniu wzięły udział dwie chore skierowane do badania obrazowego z objawami klinicznymi oraz histologicznie potwierdzonym wcześniej insulinoma. Obie miały wykonane badanie scyntygraficzne z użyciem Octreoscanu, w których nie uwidoczniło się patologicznego gromadzenia znacznika. Ze względu na właściwości Tektrotydu (POLATOM/Świerk) zdecydowano się wykonać ponowne badania obrazowe z użyciem właśnie tego preparatu. Badania scyntygraficzne wykonano gamma kamerą Varicam Elscint w 10 min, w 2.–3. godz. i w 24. godz. po dożylniej iniekcji preparatu Tektrotyd w dawce 550–740 MBq. Opracowania badań wykonano za pomocą stacji roboczej HERMES Nuclear Diagnostics. W wykonanych badaniach stwierdzono nieprawidłowe gromadzenie znacznika w rzucie łoża trzustki już po 10 minutach od podania preparatu. Największe gromadzenie zaobserwowano po 2 godzinach od podania znacznika.

**Wnioski:** Obrazowanie insulinoma z użyciem nowego radiofarmaceutyku  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE (Tektrotyd) wydaje się bardzo obiecujące.

## A new method of visualization of insulinoma with $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC — TATE (Tektrotyd), two cases report

Grzegorz Kamiński<sup>1</sup>, Norbert Szaluś<sup>2</sup>,  
Wojciech Zgliczyński<sup>3</sup>, Piotr Zdunowski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departments of Endocrinology and Radioisotope Therapy, Military Institute of Health Services, Warsaw

<sup>2</sup>Nuclear Medicine, Military Institute of Health Services, Warsaw

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, Center of Medical Postgraduate Education, Warsaw

**Introduce:** Insulinoma is a neuroendocrine tumour which only in half cases has an excessive expression of somatostatin receptors (SSTR). This is a reason of “false negative” standard Octreoscan ( $^{111}\text{In}$ -Octreotide) scintigram results. A new Tektrotyd preparation has 14–17 greater affinity to the SSTR 2 in comparison to Octreotide. Because of this, visualization with Tektrotyd should be more effective.

**The aim:** to check possibility of insulinoma visualization with Tektrotyd on the basis of two cases

**Material and methods:** two females with clinical symptoms and found histological features of insulinoma, with negative results of standard Octreoscan scintigram. Because of Tektrotyd (POLATOM — Swierk/Poland) propriety we decided

to use it in diagnostic visualization. The scintigraphy image acquisition was performed with a double head gamma camera Varicam Elscint in 10 min, 2–3 h and 24 h after the i.v. injection of Tektrotyd preparation in dose 550–740 MBq. The SPET images were reconstructed with the use of Hermes (Nuclear Diagnostic/Sweden) processing workstation.

**Results:** We found the pathological uptake of Tektrotyd in pancreas area in both cases. It was detected in 10 min but the highest uptake after 2 hours after injection of Tektrotyd.

**Conclusion:** Insulinoma visualization with a new  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC — TATE preparation (Tektrotyd) seems to be very promissory.

## Zastosowanie oktreotydu w leczeniu objawowym chorych z guzami neuroendokrynnymi — doświadczenia własne

*Michał Kamiński, Anna Kamińska, Roman Junik*

*Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz*

**Streszczenie:** Guzy neuroendokrynne (NET) są rzadkimi nowotworami wywodzącymi się z układu rozproszonych komórek endokrynnych, charakteryzującymi się wydzielaniem biologicznie czynnych hormonów peptydowych i amin biogennych. Leczeniem z wyboru NET jest postępowanie operacyjne. W przypadku braku możliwości lub niepowodzenia leczenia radykalnego stosuje się farmakoterapię, w tym leczenie analogami somatostatyny. Przedstawiamy przypadki 2 chorych z zespołem rakowiaka oraz chorego z ACTH-zależnym zespołem Cushinga, z ektopowym wydzielaniem ACTH/CRH z guza o nieustalonej lokalizacji, leczonych oktreotydem. Obaj chorzy z zespołem rakowiaka mieli usunięte ognisko pierwotne (w pierwszym przypadku zlokalizowane w kątnicy, w drugim w wyrostku robaczkowym), u obu wykonano również hemikolektomię prawostronną. Leczenie oktreotydem w postaci LAR (Sandostatin LAR 20 mg) było u obu chorych dobrze tolerowane i spowodowało zmniejszenie częstości napadów *flush* i nasilenia biegunki, oraz zmniejszenie wydalania 5-HIAA w moczu. U 28-letniego pacjenta z ACTH-zależnym zespołem Cushinga, z ektopowym wydzielaniem ACTH/CRH, nie zlokalizowano ogniska pierwotnego mimo szczegółowych badań (MRI, CT, PET-CT, oktreoskan). W związku z tym u chorego wykonano obustronną adrenalectomię, jednak zabieg okazał się niedoszczętny — nadal obserwowano hiperkortyzolemię. Leczenie oktreotydem (Sandostatin LAR 20 mg) spowodowało normalizację stężenia kortyzolu i zmniejszenie objawów zespołu Cushinga. Prezentowane przypadki potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność oktreotydu w leczeniu objawowym chorych z guzami neuroendokrynnymi.

**Słowa kluczowe:** zespół rakowiaka, zespół ektopowego ACTH, oktreotydy

## Octreotide in the symptomatic treatment of patients with neuroendocrine tumors — the own experiences

*Michał Kamiński, Anna Kamińska, Roman Junik*

*Chair and Department of Endocrinology and Diabetology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz*

**Summary:** Neuroendocrine tumors (NETs) are rare tumors derived from diffuse endocrine, peptide- and amine-producing cells. Surgical resection of localized NETs remains the treatment of choice. Other methods, including somatostatin analogues, are applied when the radical treatment is impossible or unsuccessful. We report two cases of patients with carcinoid syndrome and one patient with ectopic ACTH syndrome and unknown location of the tumor, successfully treated with a somatostatin analogue. Both the patients with carcinoid syndrome underwent right-sided hemicolectomy (in the first case primary tumor was localized in cecum, in the second one in appendix). The treatment with octreotide long-acting formulation (Sandostatin LAR 20 mg) was well-tolerated, resulted in symptomatic improvement (diminished number of stools and flushing) and decrease in the urinary 5-HIAA excretion. The third case concerns the 28-years-old patient with ectopic ACTH syndrome. Unfortunately, despite the use of different imaging techniques (MRI, CT, PET-CT, octreoscan), the primary tumor has not been detected. The patient underwent both-sided adrenalectomy, but the surgery was not radical — we still observe hypercortisolism. The treatment with octreotide (Sandostatin LAR 20 mg) resulted in normalization of cortisol serum levels and reduction of symptoms of Cushing syndrome. The presented cases confirm the safety and effectiveness of octreotide in the symptomatic treatment of patients with NETs.

**Key words:** carcinoid syndrome, ectopic ACTH syndrome, octreotide

## Insulinoma, mylnie rozpoznany i leczony jako padaczka

*Anna Lewczuk<sup>1</sup>, Maria Gnacińska<sup>2</sup>, Tomasz Osęka<sup>3</sup>, Piotr Wiśniewski<sup>1</sup>, Krzysztof Sworczak<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy, Gdańsk

<sup>2</sup>Zakład Żywienia Klinicznego i Diagnostyki Laboratoryjnej, Gdańsk

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej, Gdańsk

Insulinoma, mimo iż stanowi prawie 90% guzów neuroendokrynnych zlokalizowanych w trzustce, jest schorzeniem rzadkim. Stosunkowo często obserwuje się wieloletni wywiad poprzedzający rozpoznanie insulinoma, a niejednokrotnie również błędne rozpoznania schorzeń neurologicznych

bądź kardiologicznych. Ogniskowe objawy neurologiczne będące wynikiem wielokrotnych hipoglikemii mogą być przyczyną mylnego rozpoznania padaczki.

Chora A.L., lat 22, od 7 lat wielokrotne objawy neuroglikopenii z towarzyszącą reakcją hiperadrenergiczną. Zaburzenia świadomości i drżenia mięśni z towarzyszącym uczuciem głodu i tachykardią występowały szczególnie w godzinach porannych ewentualnie po wysiłku fizycznym, a ustępowały po spożyciu glukozy. Obserwowano również typowy dla insulinoma przyrost masy ciała. Chorą dwukrotnie hospitalizowano w Oddziale Dziecięcym, gdzie mimo obserwowanych hipoglikemii (32 mg%) nie przeprowadzono diagnostyki w kierunku insulinoma. Z powodu zgłaszanych objawów oraz nieprawidłowego zapisu EEG po prowokacji, rozpoznano u chorej padaczkę i leczono ją przez kilka lat. W trakcie hospitalizacji w naszej Klinice w wykonanej próbie głodowej obserwowano nieadekwatnie wysoki poziom insuliny ( $14 \mu\text{U/ml}$ ) przy wartościach glukozy 41 mg% i objawach neuroglikopenii. W wykonanym badaniu USG jamy brzusznej obraz trzustki prawidłowy, w TK uwidoczniono zmianę guzową w obrębie ogona trzustki o wymiarach  $2,5 \times 1 \times 2,5 \text{ cm}$ . Chorą operowano laparoskopowo, rozpoznanie kliniczne potwierdzono badaniem histopatologicznym. Przebieg pooperacyjny powikłany był zatorowością płucną oraz zakażeniem rany. Chorą leczono po zabiegu przez pół roku doustnymi antykoagulantami. Pooperacyjne wartości glukozy na czczo — 102 mg%. Odstawiono leki przeciwpadaczkowe. Uzyskano całkowite ustąpienie dolegliwości. Opisany przypadek potwierdza trudności w jednoznacznej ocenie zgłaszanych dolegliwości przy jednoczesnych jednoznacznych wynikach badań biochemicznych i obrazujących.

### Case report: insulinoma misdiagnosed and treated as epilepsy

**Anna Lewczuk<sup>1</sup>, Maria Gnacińska<sup>2</sup>, Tomasz Osęka<sup>3</sup>, Piotr Wiśniewski<sup>1</sup>, Krzysztof Sworczak<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Endocrinology and Hemostatic Disorders, Gdańsk

<sup>2</sup>Department of Clinical Nutrition and Laboratory Diagnostic, Gdańsk

<sup>3</sup>Department of General and Endocrine Surgery and Transplantation, Medical University, Gdańsk

Although insulinoma constitutes almost 90% of neuroendocrine tumours localized in the pancreas, it is a rare disease. Quite commonly prior to the diagnosis there is a history of several years and misdiagnosis as neurological or cardiological disease is not infrequent.

Focal neurological signs resulting from multiple episodes of hypoglycemia may lead to misdiagnosis and treatment of epilepsy.

Patient A.L., 22 years old woman, since 7 years experiencing multiple incidents of neuroglycopenia with concurrent

hyperadrenergic reaction. Consciousness disturbances and muscle tremor together with feeling of hunger and tachycardia occurred mainly in the morning hours, or after physical exercise, and subsided after glucose intake. Increase in body weight, typical for insulinoma, was also observed. The patient was hospitalized twice in Pediatric Department and although hypoglycemia was observed (glucose — 32 mg%), no additional testing was performed to exclude insulinoma; reported symptoms and abnormalities in EEG recording after provocation resulted in diagnosis and treatment of epilepsy. During hospitalization in our Department of Endocrinology fasting test was performed, which revealed inadequately high insulin level ( $14 \mu\text{U/ml}$ ) with glucose level of 41 mg% and signs of neuroglycopenia. The image of pancreas was normal in the acquired abdominal ultrasound and in CT a tumor (dimensions of  $2,5 \times 1 \times 2,5 \text{ cm}$ ) was found in the tail of pancreas. The patient underwent laparoscopic operation and the clinical diagnosis was confirmed by histopathology. Complications in the postoperative period included pulmonary thromboembolism and infection of the wound. The patient was treated with oral anticoagulants for 6 months after operation. Postoperative glucose levels 102 mg%. Antiepileptic drugs were discontinued. Total remission of symptoms was achieved. The presented case demonstrates the difficulties in correct interpretation of reported symptoms, while the results of biochemical tests and imaging studies point precisely to the diagnosis.

### Znaczenie endoskopowej ultrasonografii (EUS) w lokalizacji insulinoma, opis przypadku

**Estera Mikina<sup>1</sup>, Marcin Polkowski<sup>2</sup>, Aldona Kowalska<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dział Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii CMKP, Centrum Onkologii, Warszawa

**Wstęp:** Insulinoma jest neuroendokrynnym guzem produkującym insulinę, wywodzącym się z komórek  $\beta$  wysp trzustkowych. Obraz kliniczny oraz badanie biochemiczne (stężenie glukozy i insuliny w teście głodowym) pozwalają na postawienie rozpoznania. Częstym problemem jest jednak lokalizacja guza.

**Opis przypadku:** 28-letnią chorą przyjęto do Działu Endokrynologii w celu diagnostyki ciężkich epizodów hipoglikemii w sierpniu 2003 roku.

Od 1,5 roku obserwowano napady drżenia rąk, kołatania serca, wzmożonego pocenia, niepokoju, pojawiające się 3 godziny po posiłku. Wynik próby głodowej jednoznacznie wskazywał na insulinoma (stężenie glukozy — 30 mg/dl, C-peptyd — 2,7 ng/dl, insulina —  $13,7 \mu\text{IU/ml}$ ). Wykonane badania obrazowe USG jamy brzusznej, TK, MRI, Octreoscan nie uwidocznily patologii w zakresie trzustki.

Chorą skierowano do Pracowni USG Kliniki Gastroenterologii CMKP w Warszawie na badanie endoskopowej

ultrasonografii, które pozwoliło zobrazować 6 mm ognisko w głowie trzustki.

Chora była operowana 23.02.2004 roku. Zmiana została usunięta pod kontrolą śródoperacyjnie wykonanego USG. Wykazano pełną zgodność lokalizacji i wielkości guza z przedoperacyjną oceną w EUS. Wynik pooperacyjnego badania histopatologicznego potwierdził pierwotne rozpoznanie insulinoma.

Chora po zabiegu operacyjnym pozostaje pod dalszą kontrolą i obecnie nie wymaga leczenia.

#### Wnioski:

1. Mimo oczywistych klinicznych i biochemicznych wykładników przemawiających za insulinoma w większości wykonanych badań obrazowych nie udało się uwidocznić guza.
2. Badanie USG endoskopowe jest obecnie najskuteczniejszą metodą lokalizacyjną przy rozpoznawaniu insulinoma.

### The role of Endoscopic Ultrasonography (EUS) in localisation of insulinoma, case report

*Estera Mikina<sup>1</sup>, Marcin Polkowski<sup>2</sup>, Aldona Kowalska<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Endocrinology Department, Holycross Cancer Center, Kielce

<sup>2</sup>Clinic of Gastroenterology CMKP, Cancer Center, Warsaw

**Introduction:** Insulinoma is a neuroendocrine tumor which produces insulin. It derives from  $\beta$  cells of pancreatic islets. Diagnosis is based on clinical manifestations and biochemical analyses (glucose and insulin concentration in fasting test). A frequent problem is, however, the localization of the tumor.

**Case report:** A 28 years old women with 1.5-year history of severe hypoglycaemic episodes (trembling hands, palpitations, intensive sweating and anxiety) occurring 3 hours after meals was admitted to the Endocrinology Department at the Holycross Cancer Center in Kielce in August 2003.

The results of fasting test unequivocally indicated insulinoma (glucose level — 30 mg/dl, C-peptide level — 2.7 ng/dl, insulin level — 13.7  $\mu$ IU/ml). Results of abdominal organs ultrasound, CT, MRI and Octreoscan did not reveal any pathology within pancreas.

The patient was directed for EUS examination to Gastroenterology Clinic of the CMKP in Warsaw. The examination revealed 6 mm lesion located in pancreatic head.

The woman was operated on 23th February 2004 in Surgery and Gastroenterology Clinic of the SPSK in Warsaw. The tumor was excised under control of intra-operative USG. Complete correlation with preoperative EUS assessment concerning localization and size of the tumor was demonstrated. Histopathological report confirmed primary, clinical diagnosis of insulinoma.

The patient has been under medical control since the operation with no hypoglycaemic episodes. At present, there is no need for any further treatment.

#### Conclusions:

1. Despite evident clinical and biochemical signs of insulinoma, most imaging examinations performed in the patient did not reveal the tumor.
2. EUS is currently the most effective imaging test for the localization of insulinoma.

### Guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego w materiale klinicznym

*Piotr Myśliwiec<sup>1</sup>, Bogusław Kędra<sup>1</sup>,  
Bogdan Zalewski<sup>1</sup>, Mariusz Gryko<sup>1</sup>, Irina Kowalska<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>II Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej AM, Białystok

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych AM, Białystok

W okresie od października 2004 do września 2005 roku w II Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej AMB leczono operacyjnie 5 chorych z podejrzeniem guza neuroendokrynne przewodu pokarmowego. Analizowaną grupę stanowiły trzy kobiety oraz dwóch mężczyzn których średnia wieku wynosiła  $57,2 \pm 8,9$  roku.

U czterech leczonych chorych na podstawie badania histopatologicznego stwierdzono guz stromalny żołądka (GIST), wykluczając ich neuroendokrynną charakter. W tej grupie chorych u 2 pacjentów wykonano antrektomię, a u pozostałych dwóch klinowe wycięcie żołądka wraz ze zmianą. Tylko u jednej pacjentki w badaniu histopatologicznym potwierdzono niskozróżnicowany guz neuroendokrynną końcowego odcinka jelita krętego z przerzutami do wątroby i sieci większej. Wykonano u niej hemikolektomię prawostronną oraz częściową resekcję segmentów VII i VIII wątroby wraz z guzami przerzutowymi. W przebiegu pooperacyjnym u chorej z przerzutami do wątroby obserwowano prawostronne zapalenie płuc, a u pozostałych pacjentów nie obserwowano powikłań. Autorzy przedstawiają własne doświadczenie, wykazując przedoperacyjne trudności diagnostyczne, które rozstrzygnięto dopiero podczas laparotomii.

### Neuroendocrine tumors of alimentary tract in own material

*Piotr Myśliwiec<sup>1</sup>, Bogusław Kędra<sup>1</sup>,  
Bogdan Zalewski<sup>1</sup>, Mariusz Gryko<sup>1</sup>, Irina Kowalska<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>II Department of General and Gastroenterological Surgery, Białystok

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Diseases, Medical University, Białystok

**Introduction:** Between October 2004 and September 2005 in the II Department of General and Gastroenterological Surgery of Medical University in Białystok we have operated on 5 patients with suspected neuroendocrine tumors of alimentary tract. The analysed group comprised three women and two men at the mean age of  $57.2 \pm 8.9$ .

On the basis of histopathology in four patients we found stromal tumors of stomach (GIST) and excluded their neuroendocrine origin. In this group we performed antrectomy in two patients and wedge resection of the stomach in two others. Only in one female patient the histopathology proved a low-differentiated neuroendocrine tumor involving terminal ileum with metastases to the liver and the greater omentum. In the patient we performed right hemicolectomy and resection of segment VII and VIII of the liver. In postoperative period we observed a right-sided pneumonia in the patient with liver metastases, with no complications in the others. The authors present own experience, showing preoperative diagnostic difficulties solved only during laparotomy.

### Czy jesteśmy bezradni wobec przypadków guzów neuroendokrynnych u młodzieży?

**Adam Stefański, Barbara Krzyżanowska-Świniarska, Krystyna Pilarska**

*Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii PAM, Szczecin*

Guzy neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (GEP) są stosunkowo rzadko występującymi nowotworami. Mogą występować w każdym wieku, jednak najczęściej są rozpoznawane około 5. dekadę życia. Znakomita większość tych nowotworów rośnie powoli i pozwala na długoletnie przeżycie chorych, jednak niewielka ich część może wykazywać bardzo agresywny przebieg. Celem pracy jest zwrócenie uwagi na przypadki guzów GEP o wysokim stopniu złośliwości i dynamicznym przebiegu u młodzieży. W latach 2001–2005 w Klinice Endokrynologii PAM w Szczecinie obserwowano 4 przypadki guzów neuroendokrynnych o bardzo agresywnym przebiegu, rozpoznanych u osób w wieku 19, 20, 26 i 31 lat. U chorych tych zwracała uwagę uboga manifestacja kliniczna choroby i ich dobry stan ogólny, kontrastujące ze znacznym stopniem zaawansowania nowotworu w chwili diagnozy. We wszystkich przypadkach występowały niespecyficzne dolegliwości brzuszne o małym nasileniu, przez długi czas bagatelizowane. U wszystkich w chwili rozpoznania stwierdzono obecność przerzutów w wątrobie i stopień zaawansowania choroby znacznie utrudniający ( $n = 1$ ) lub uniemożliwiający interwencję chirurgiczną ( $n = 3$ ). W każdym przypadku wykonanie badania USG pozwoliło na uwidocznienie zmian w jamie brzusznej. Ocena immunohistochemiczna tkanek GEP wykazała podwyższony wskaźnik proliferacji Ki67, a oznaczenie chromograniny w surowicy — znaczne podwyższenie jej stężenia.

**Wnioski:** Przypadki NET u młodzieży nie są kazuistyką i wymagają racjonalnie zaplanowanej strategii umożliwiającej wykrycie choroby w możliwie jej najwcześniejszym stadium. Wydaje się celowe zalecenie wykonywania badań USG jamy brzusznej oraz oznaczenie chromograniny A u młodych osób w przypadkach niespecyficznych dolegliwości brzusznych.

### Are we helpless in face of neuroendocrine tumors in adolescents?

**Adam Stefański, Barbara Krzyżanowska-Świniarska, Krystyna Pilarska**

*Department of Endocrinology, Hypertension and Metabolic Diseases, Pomeranian Medical University, Szczecin*

Endocrine gastroenteropancreatic tumors (GEPs) are relatively rare neoplasms. They occur at every age but the most often the diagnosis is set about 5<sup>th</sup> decade of life. The great majority of GEPs grow slowly and long-term survival is common, but a small part of them may present very aggressive behavior. The aim of the study is to draw attention to cases of highly malignant GEPs with very aggressive clinical course in youth. Between years 2001 and 2005 at the Department of Endocrinology at the Pomeranian Medical University in Szczecin we observed 4 cases of highly malignant GEPs, diagnosed in patients at age of 19, 20, 26 and 31 years. For all the patients vague clinical symptoms and good general status were characteristic, contrasting with an advanced stage of the neoplastic disease at diagnosis. In all cases non-specific symptoms from gastrointestinal tract had been present before the diagnosis but neglected. In all the patients liver metastases and an advanced stage of the disease made impossible (in 3 cases) or extremely difficult (in 1 case) a surgical treatment. Ultrasound examination of abdomen revealed presence of abnormal tissue at diagnosis in all cases. Immunohistochemical examination of neoplastic tissue showed in general high Ki67 index, also increased serum chromogranin A level was a common feature.

**Conclusions:** GEP tumors in the youth are not exceptionality and they need a special approach pointing at an early diagnosis. It seems reasonable to perform abdominal ultrasound examination and serum chromogranin A measurement in young patients with non-specific gastric symptoms.

### Diagnostyka raka neuroendokrynnego z przerzutami do tarczycy

**Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Joanna Katarzyna Strzelczyk<sup>2</sup>, Anna Zemczak<sup>1</sup>, Beata Jurecka-Lubieniecka<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii ŚAM, Zabrze

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Ogólnej Biologii Lekarskiej ŚAM, Zabrze

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział, Gliwice

Mężczyznę w wieku 59 lat przyjęto do Kliniki Endokrynologii z powodu zmian w wątrobie o charakterze meta, wykrytych przypadkowo w badaniu ultrasonograficznym. W wywiadzie stwierdzono nadciśnienie tętnicze. Pacjent



nie skarżył się na inne dolegliwości. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. W badaniach dodatkowych stwierdzono podwyższone stężenie serotoniny, chromograniny A w osoczu krwi oraz prawidłowe dobowe wydalenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego i metoksykatecholamin. W badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej nie wykazano zmian. W bronchofiberoskopii rozpoznano nieżyt śluzówki oskrzeli (palacz tytoniu od 21 roku życia). W badaniach TK jamy brzusznej oraz MR jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej potwierdzono ogniska przerzutów do wątroby bez wskazania ogniska pierwotnego. W panendoskopii, w badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność *gastritis chronica atrophicans cum metaplasia intestinalis*, natomiast w kolonoskopii stwierdzono 3 polipy w poprzecznicy i esicy, które usunięto (w badaniu mikroskopowym: *polypus hyperplasticus et adenoma tubulare*).

Ze względu na niejasne pochodzenie przerzutów do wątroby wykonano laparoskopowe pobranie wycinków do badania histopatologicznego, w którym stwierdzono przerzut raka neuroendokrynnego.

W badaniu ultrasonograficznym tarczycy wykazano obecność zmian guzowatych, a w biopsji cienkoigłowej potwierdzono obecność przerzutów raka endokrynnego.

W scyntygrafii  $^{99m}\text{Tc}$  tetreotydem całego ciała stwierdzono jedynie obszar patologicznego gromadzenia w rzucie wątroby.

Chorzy z guzami neuroendokrynnymi niejednokrotnie sprawiają duże trudności diagnostyczne, dopiero współpraca specjalistów różnych dziedzin zwiększa szansę postawienia właściwego rozpoznania.

**Słowa kluczowe:** guzy neuroendokrynne, przerzuty raka neuroendokrynnego do tarczycy

## Diagnostics of the neuroendocrine tumour with metastases to the thyroid

Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Joanna Katarzyna Strzelczyk<sup>2</sup>, Anna Zemczak<sup>1</sup>, Beata Jurecka-Lubieniecka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Silesian Medical University, Zabrze

<sup>2</sup>Department of General Biology, Silesian Medical University, Zabrze

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute and Centre of Oncology, Gliwice Branch

A 59-year-old male patient was admitted to the Department of Endocrinology, because of *meta* changes in the liver detected by chance during ultrasonography. In anamnesis hypertension was established. The patient had no other complaints. During the objective examination no deviations of normal condition were detected.

In further studies increased plasma concentrations of serotonin and chromogranin A were noticed and normal twenty —

four hours excretion of 5-hydroxyindoloacetic acid and catecholamine. Computer tomography of the chest showed no pathologic changes. In bronchofiberscopy bronchial catarrh was diagnosed (a smoker from aged 21). The CT examinations of the abdomen and MR of the abdomen and the retroperitoneal space confirmed metastases focuses to the liver without indication the original focus. On panendoscopy and histopathological examination the presence of *gastritis chronica atrophicans cum metaplasia intestinalis* was noticed; however in colonoscopy three polyps in transverse colon and in sigmoid were noticed and were removed (in microscopic investigation: *polypus hyperplasticus et adenoma tubulare*).

Because of unclear origin the metastases to the liver, laparoscopic removal of segments for histological studies was conducted. The metastasis of the neuroendocrine tumour was noticed.

Additionally by ultrasonography of the thyroid tumour changes were shown, and by fine — needle biopsy the metastases of the neuroendocrine tumour was confirmed.

Whole-body scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$  demonstrated intensive uptake in the liver.

Patients with neuroendocrine tumours always cause diagnostic problems. Different domainexperts cooperation increases chance of accurate diagnosis.

**Key words:** neuroendocrine tumour, metastases to the thyroid

## Trzykrotne zastosowanie preparatu $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE w leczeniu rozsianego nowotworu produkującego ACTH oraz gastrynę

Norbert Szaluś<sup>1</sup>, Grzegorz Kamiński<sup>2</sup>, Jacek Pietrzykowski<sup>2</sup>, Magdalena Zagrodzka<sup>3</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>4</sup>, Piotr Zdunowski<sup>4</sup>, Grzegorz Zieliński<sup>5</sup>, Andrzej Kowalczyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ośrodek Medycyny Nuklearnej, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Warszawa

<sup>3</sup>Zakład Radiologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

<sup>4</sup>Oddział Diagnostyki Endokrynologicznej CMKP, Warszawa

<sup>5</sup>Klinika Neurochirurgii, CSK MON, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

**Cel pracy:** Celem pracy jest przedstawienie możliwości leczenia za pomocą preparatu  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE rozsianego i nieoperacyjnego nowotworu z nadmierną ekspresją receptorów dla somatostatyny.

**Opis przypadku:** U 36-letniej chorej z guzem głowy trzustki wydzielającym ACTH i gastrynę oraz z przerzutami do wątroby zastosowano leczenie preparatem  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE. W wykonanym badaniu Octreoscan stwierdzono wysoki wychwyt znacznika w rzucie głowy trzustki oraz liczne ogniska w wątrobie. W badaniu TK stwierdzono zmiany o podobnej lokalizacji. Chora leczona była od 2,5 roku Sandostatyną LAR 30 mg/miesiąc.

2.02., 16.04. i 22.06.2005 roku chorej 3-krotnie podano 3,7 GBq preparatu  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE. Ani w czasie podawania radioizotopu, ani w dalszej obserwacji nie wystąpiły

istotne działania niepożądane leczenia. Odnotowano znaczną poprawę kliniczną, systematyczne obniżenie stężenia ACTH i CgA oraz zmniejszenie objętości meta w wątrobie. Mimo obiecujących wyników leczenia  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE, 12.08.2005 chora zmarła nagle w przebiegu zatorowości płucnej.

**Wnioski:** Wstępna obserwacja kliniczna pozwala na potwierdzenie użyteczności stosowanego preparatu  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE w leczeniu nowotworów z nadmierną ekspresją receptorów dla somatostatyny.

### Three times use of $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE preparation in treatment of disseminated neuroendocrine tumour producing gastrin and ACTH

Norbert Szaluś<sup>1</sup>, Grzegorz Kamiński<sup>2</sup>, Jacek Pietrzykowski<sup>1</sup>, Magdalena Zagrodzka<sup>3</sup>, Wojciech Zgliczyński<sup>4</sup>, Piotr Zdunowski<sup>4</sup>, Andrzej Kowalczyk<sup>2</sup>, Grzegorz Zieliński<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology and Radioisotope Therapy, Warsaw

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Warsaw

<sup>3</sup>Department of Radiology, Warsaw

<sup>4</sup>Department of Endocrinology, Center of Medical Postgraduate Education, Warsaw

<sup>5</sup>Department of Neurosurgery, Military Institute of Health Services, Warsaw

**The aim:** Assessment of the usefulness of the preparation  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE in treatment of unoperable, disseminated, endocrine tumour with excessive expression of somatostatin receptors.

**Material and methods:** 36-years-old woman with pancreatic tumour with multiple metastases into the liver which produced gastrin and ACTH was treated with  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE (3.7 GBq) three times: on 02.02; 16.04 and 22.06.2005. The patient previous has been treated with Sandostatin LAR in dose 30 mg/month for 2.5 year with only partial clinical improvement. There weren't observed any adverse events after this procedure. Significant clinical and laboratory parameters (ACTH; CgA) improvement occurred. The decrease of metastases volume was shown in CT scans. The patient suddenly died due to pulmonary embolism on 12.08.2005.

**Conclusion:**  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE is an useful and promising preparation in treatment of endocrine tumours with excessive expression of somatostatin receptors.

### Nietypowa lokalizacja i przebieg kliniczny carcinoidu, opis przypadku

Anna Szymańska-Chabowska, Magdalena Koba-Wszędybył, Anna Skoczyńska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM, Wrocław

Carcinoid (rakowiak) jest guzem nabłonkowym, wywodzącym się z komórek neuroendokrynnych, wytwarzającym wiele czynników humoralnych (m.in. serotoninę, chromograninę A,

kalikreinę, tachykininy i prostaglandyny). Występuje z częstością 1–2 zachorowań/100 000/rok, a szczyt zapadalności przypada na okres między 40. a 70. rokiem życia. U 25% chorych jest to guz mnogi jelita krętego. Z wyjątkiem niektórych rakowiaków oskrzeli chorobę rozpoznaje się dopiero na podstawie objawów wywołanych przez przerzuty do wątroby (tzw. zespół rakowiaka). Istnieje jednak pewna grupa chorych, u których carcinoid jest wykrywany przypadkowo podczas badań endoskopowych lub w preparatach tkankowych pobranych w czasie zabiegów operacyjnych (ok. 0,3–1%).

W pracy przedstawiono przypadek 64-letniej kobiety z wieloletnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej żołądka i niedokrwistości, spowodowanej niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, która zgłosiła się do Kliniki z powodu trwających od dłuższego czasu dolegliwości dyspeptycznych i nietypowych bólów brzucha. Obraz endoskopowy górnego odcinka przewodu pokarmowego odpowiadał zaostrozemu nadżerkowemu zapaleniu błony śluzowej żołądka i dwunastnicy z ogniskowym zanikiem i metaplastją jelitową. Na tym tle uwagę zwracał niewielki, nieszypułowany i dobrze unaczyniony polip w okolicy podwypustowej. Pobrany w całości, w ocenie histopatologicznej wykazywał utkanie rakowiaka. W surowicy krwi chorej nie stwierdzono podwyższonych stężeń chromograniny A i serotoniny, nie zaobserwowano też żadnych objawów klinicznych, świadczących o aktywności hormonalnej guza. Nie znaleziono ognisk carcinoidu w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, który wielokrotnie biopsjowano pod kontrolą endoskopii. Z uwagi na przebudowę błony śluzowej żołądka i obecność metaplastji jelitowej pacjentce zalecono systematyczną kontrolę endoskopową, natomiast objawy kliniczne złagodzone dzięki zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej.

Diagnostyka w kierunku guzów hormonalnie czynnych obejmuje wiele testów laboratoryjnych i badań obrazowych (określenie, CT, scyntygrafia, MRI, PET). Nie należy jednak lekceważyć roli endoskopii, która może być traktowana jako badanie pierwszoplanowe w przypadkach o nietypowym przebiegu, nietypowej lokalizacji lub całkowicie niemych klinicznie. Endoscopia połączona z resekcją guza i jego weryfikacją histopatologiczną stanowi poza tym jedyne badanie, na podstawie którego można postawić jednoznaczne rozpoznanie. Szerokie zastosowanie badań endoskopowych w diagnostyce guzów hormonalnie czynnych może przyczynić się zatem do zwiększenia ich wykrywalności, szczególnie we wczesnym stadium, zanim rozwinie się pełna manifestacja kliniczna.

**Słowa kluczowe:** rakowiak żołądka, endoscopia

### Atypical localisation and clinical manifestation of carcinoid, a case report

Anna Szymańska-Chabowska, Magdalena Koba-Wszędybył, Anna Skoczyńska

Department of Internal Medicine, Occupational Diseases and Arterial Hypertension, Medical University, Wrocław

Carcinoid is an epithelial tumor derived from neuroendocrine cells and producing some hormones (e.g. serotonin, chromogranin A, kallikrein, prostaglandins). It occurs in 1–2 patients per 100.000 per year, with a peak of prevalence in 40–70 year old people. In 25% of cases carcinoid is a multiple tumor of small intestine. The diagnosis of carcinoid is often made when the liver metastases symptoms are found (carcinoid syndrome), except for some bronchial tumors. In a small group of patients the disease was diagnosed accidentally during the endoscopy or intraoperative examination (0.3–1%).

A case of 64-year-old woman suffering from prolonged gastric ulcer and megaloblastic anaemia is presented. The patient was admitted to hospital due to non-specific dyspeptic symptoms and abdominal pain. Gastrofiberscopy revealed exacerbated erosive gastroduodenitis with focal atrophy and intestinal metaplasia. Moreover, a little non-pedunculated and well vascularized subcardiac polyp was totally resected. The pathologic examination disclosed carcinoid. The lab tests did not confirm the plasma elevation of chromogranin A or serotonin. The symptoms characteristic of tumor's hormonal activity were absent. There was not any colonoscopic foci of carcinoid in large intestine. The patient was regularly endoscopically followed-up, and the symptoms were relieved by proton pump inhibitors.

The diagnosis of hormonally active tumors includes many lab tests and radiological methods (octreoscan, CT, MRI, PET or isotopic examination). However, endoscopy plays an important role, mainly in atypical course, atypical localisation or asymptomatic cases. Only endoscopy allows us to made final histopathological diagnosis. What is more, endoscopy improves carcinoid detection, especially at the early stages, prior to full clinical manifestation.

**Key words:** gastric carcinoid, endoscopy

## Guzy neuroendokrynne trzustki jako składowa zespołu MEN I, opis przypadku

**Monika Szymonek, Aldona Kowalska**

*Dział Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce*

**Wstęp:** W większości przypadków guzy neuroendokrynne trzustki występują jako izolowana patologia, jednak u 15–30% chorych mogą współistnieć dodatkowe zaburzenia gruczołów dokrewnych tworzących zespół MEN I rzadziej VHL, NF-1.

**Cel pracy:** Celem pracy jest przedstawienie pacjentki z guzem neuroendokrynnym trzustki jako pierwszą manifestacją zespołu MEN I.

**Materiał i metody:** Pacjentkę w wieku 43 lat przyjęto do Działu Endokrynologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii po zabiegu resekcji trzonu i ogona trzustki z powo-

du guza neuroendokrynnego (Chromogranina (+), NSE (+), MIB-1 poniżej 1%). W wywiadzie stwierdzono wtórny brak miesiączki w 39. roku życia. W badaniach stwierdzono cechy pierwotnej nadczynności przytarczyc (Ca — 2,74 mmol/l; P — 3,26 mmol/l; ALP — 174 pg/ml; PTH — 1045 pg/ml), w scyntygrafii przytarczyc ognisko wzmożonego wychwytu w dolnym biegunie PP tarczycy. Diagnostyka braku miesiączek wykazała hipogonadyzm hipogonadotropowy, hiperprolaktynemię (FSH — 5,1 mIU/ml, LH — 0,46 mIU/ml, estradiol < 20 pg/ml, prolaktyna 2273 mIU/ml). W badaniu MRI uwidoczniło gruczolaka przysadki o wymiarach 13 × 10 mm. U pacjentki rozpoznano zespół MEN I (pierwotna nadczynność przytarczyc, prolactinoma, guz neuroendokrynną trzustki). Badania najbliższych członków rodziny wskazały na występowanie zespołu MEN I u obojga dzieci chorej oraz u jej brata. W opracowaniu pozostają badania genetyczne członków tej rodziny.

**Wnioski:** 1) W przypadku stwierdzenia guza neuroendokrynnego trzustki należy wykonać diagnostykę w kierunku pozostałych składowych zespołu MEN I; 2) Rozpoznanie zespołu MEN I zobowiązuje do wykonania badań przesiewowych wśród pozostałych członków rodziny.

## Neuroendocrine pancreatic tumour as a component of MEN I syndrome, case study

**Monika Szymonek, Aldona Kowalska**

*Department of Endocrinology, Holycross Cancer Center, Kielce*

**Introduction:** In most cases neuroendocrine pancreatic tumours occur as an isolated pathology, however, in 15–30% of patients additional disorders of endocrine glands may coexist in form of MEN I syndrome and less commonly VHL and NF-1 syndromes.

**Aim:** The aim of this paper was to present a patient with neuroendocrine pancreatic tumour as a first manifestation of MEN I syndrome.

**Material:** A 43 years old female patient was admitted to the Endocrinology Ward at the Holycross Cancer Center after resection of pancreatic body and tail due to neuroendocrine tumour (Chromogranin (+), NSE (+), MIB-1 below 1%). Medical history revealed secondary amenorrhoea at the age of 39. Clinical examination and tests shown primary hyperparathyroidism (Ca — 2.74 mmol/l; P — 3.26 mmol/l; ALP — 174 pg/ml; PTH — 1045 pg/ml), as well as scintigraphic focus of increased uptake localised in the lower pole of the right thyroid lobe. The examination of the amenorrhoea revealed hypogonadotropic hypogonadism, hyperprolactinemia (FSH — 5.1 mIU/ml, LH — 0.46 mIU/ml, estradiol < 20 pg/ml, prolactin 2273 mIU/ml). Pituitary adenoma measuring 13 × 10mm

was noticed in the MR1 examination. The diagnosis was MEN 1 syndrome (primary hyperparathyroidism, prolactinoma, neuroendocrine pancreatic tumour). Examination of family members indicated the occurrence of MEN 1 syndrome in two patient's children and in patient's brother. Further genetic examinations of the family members are in progress.

**Conclusions:** 1) In case of neuroendocrine pancreatic tumour the diagnostics towards other components of MEN 1 syndrome should be carried out; 2) The diagnosis of MEN 1 syndrome imposes the necessity for screening examination of other family members.

### Wykorzystanie scyntygrafii z analogiem somatostatyny znakowanym $^{111}\text{In}$ — (octreoscan) w leczeniu chorej z guzem neuroendokrynnym trzustki — opis przypadku

*Monika Szymonek, Aldona Kowalska, Jacek Sygut, Janusz Słusznia, Stanisław Góźdź*

*Dział Endokrynologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce*

**Wstęp:** Leczeniem z wyboru chorych z guzem neuroendokrynnym jest chirurgiczne usunięcie zmiany. Rokowanie jest najkorzystniejsze w przypadku gdy zaawansowanie choroby pozwala na całkowite wycięcie nowotworu.

**Cel pracy:** Celem pracy jest prezentacja przypadku chorej z guzem neuroendokrynnym trzustki, u której wykorzystano octreoScan do radykalizacji leczenia chirurgicznego.

**Materiał i metody:** Pacjentka w wieku 43 lat po zabiegu resekcji trzonu i ogona trzustki z powodu guza neuroendokrynnego (Chromogranina (+), NSE (+), MIB-1 poniżej 1%) skierowana do Działu Endokrynologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w celu dalszego leczenia. W ocenie skuteczności leczenia chirurgicznego oznaczono stężenie chromograniny A oraz wykonano scyntyografię receptorów somatostatynowych. Ze względu na podwyższone stężenie chromograniny A — 166,6 ng/ml (N 19,4–98 ng/ml) oraz zobrazowanie w octreoScanie ogniska gorącego średnicy 1 cm poniżej dolnego bieguna nerki lewej chorą zakwalifikowano do ponownej operacji. Wobec małych rozmiarów ogniska i braku zmian w badaniu CT chorą reoperowano z użyciem śródoperacyjnej sondy promieniowania gamma po uprzednim podaniu analogu somatostatyny znakowanego  $^{111}\text{In}$ . Ognisko widoczne w octreoScanie odnaleziono śródoperacyjnie, a następnie usunięto w całości. Wynik badania histopatologicznego pooperacyjnego — *Ca neuroendocrinale inestini tenuis*. Rakowiak rozwija się w postaci guzka średnicy maksymalnej 15 mm, usytuowanego w błonie śluzowej jelita, naciekając powierzchownie mięśniówkę właściwą. Badany guz należy uznać za przerzut guza trzustki.

**Wnioski:** Scyntygrafia z octreoScanem pozwala na ocenę skuteczności leczenia chirurgicznego oraz ułatwia lokalizację drobnych ognisk przerzutowych przy wykorzystaniu sondy śródoperacyjnej.

### The application of scintigraphy with Somatostatin analogue marked $^{111}\text{In}$ (octreoscan) in the treatment of neuroendocrine pancreatic tumour — case study

*Monika Szymonek, Aldona Kowalska, Jacek Sygut, Janusz Słusznia, Stanisław Góźdź*

*Department of Endocrinology, Holycross Cancer Center, Kielce*

**Introduction:** Patients with neuroendocrine pancreatic tumours are directed to surgical interventions as a treatment of choice. The prognosis is most favourable when the extent of the disease enables total excision of the lesion.

**Aim of study:** This paper is aimed at presenting a case study of patient suffering from neuroendocrine pancreatic tumour examined with octreoScan applied to radicalise surgical treatment.

**Material and methods:** A 43 years old female patient was admitted to the Endocrinology Ward at the Holycross Cancer Center for further treatment after resection of pancreatic body and tail due to neuroendocrine tumour (Chromogranin (+), NSE (+), MIB-1 below 1%). To evaluate the efficiency of surgical treatment the concentration of chromogranin A was determined and scintigraphy of somostatin receptors was conducted. On the basis of the increased concentration of chromogranin A — 166.6 ng/ml (N 19.4–98 ng/ml) and the visualisation of a focus with diameter of 1 cm below the bottom part of the left kidney in the octreoScan the patient was qualified for additional surgical treatment. As there were focuses with small dimensions and no changes in CT examination the patient was subjected to surgical procedure supported by gammacamera with prior application of somatostatin analogue marked  $^{111}\text{In}$ .

The focus visible in the octreoScan was found intraoperatively and completely removed. Histopathological diagnosis was neuroendocrine cancer of small intestine (*Ca neuroendocrinale inestini tenuis*). The carcinoid developed in the form of tumour with maximal diameter of 15 mm, located in the intestinal mucous membrane with superficial infiltration of muscularis propria. The identified tumour should be considered as metastasis of pancreatic tumour.

**Conclusion:** Scintigraphy with octreoScan enables the evaluation of surgical treatment efficiency and facilitates the localisation of small metastatic focuses with intraoperative use of gammacamera.

## Przypadek rakowiaka opuszki dwunastnicy

**Beata Woźniak, Janusz Strzelczyk,  
Małgorzata Danilewicz, Ewa Małecka-Panas**  
*Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego Uniwersytetu Medycznego, Łódź*

Pacjent w wieku 54 lat zgłosił się na gastroskopię z powodu dyskomfortu w nadbrzuszu i zgagi, bez utraty masy ciała i innych dolegliwości. W badaniu stwierdzono drobny uszypułowany polip w antrum żołądka, średnicy około 6 mm oraz twardy, przysadzisty polip tuż za odźwiernikiem, w opuszcze dwunastnicy, średnicy około 8 mm, z zagłębieniem w części centralnej. Polip żołądka usunięto endoskopowo (w badaniu histopatologicznym — polip hiperplastyczny). Z polipa dwunastnicy pobrano wycinki (w badaniu histopatologicznym — przewlekły stan zapalny śluzówki dwunastnicy). Następnie badaniu endosonograficznemu poddano zmianę w dwunastnicy, podczas której stwierdzono, że leży ona w obrębie błony podśluzowej, nie naciekając błony mięśniowej właściwej i może odpowiadać przerostowi gruczołów Brunnera lub rakowiakowi. Podjęto decyzję o usunięciu chirurgicznym zmiany, bowiem jej położenie utrudniało w znacznym stopniu leczenie endoskopowe. Wykonano zabieg resekcji części dwunastnicy z guzem. Przebieg pooperacyjny był powikłany ostrym zapaleniem trzustki, co przedłużyło rekonwalescencję chorego.

W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego stwierdzono utkanie rakowiaka średnicy 8 mm o niskiej aktywności mitotycznej, w badaniu immunohistochemicznym — chromogranina (+++), synaptofizyna (+++) w komórkach guza.

Obecnie, trzy miesiące po zabiegu pacjent czuje się dobrze. W tomografii komputerowej jamy brzusznej i kontrolnej koloskopii nie stwierdzono zmian patologicznych.

**Słowa kluczowe:** polip dwunastnicy, badanie endosonograficzne, rakowiak

## Carcinoid tumour of the duodenal bulb — case report

**Beata Woźniak, Janusz Strzelczyk,  
Małgorzata Danilewicz, Ewa Małecka-Panas**  
*Department of Digestive Tract Diseases, Medical University, Lodz*

Male patient, aged 54, underwent panendoscopy because of discomfort in the epigastric region and heartburn, with no weight loss or any other complaints. During the endoscopic examination we found a tiny, pedunculated polyp in antrum, 6 mm in diameter and a hard, sessile polyp just behind pylorus, in the duodenal bulb, 8 mm in diameter with an excavation in a central part.

The polyp of the stomach was removed during endoscopy (on histology examination: hyperplastic polyp). A biopsy from the duodenal polyp was obtained (histology: chronic duodenitis).

Subsequently, endoscopic ultrasound of duodenal affected area was performed. The examination showed that it was situated within submucosa, with no infiltration of muscular layer and the diagnosis either of Brunner's glands hypertrophy or carcinoid tumour was highly probable. Decision of surgical removal of suspected polyp was made because its localization made endoscopic treatment impossible. Partial resection of duodenum with the tumour area was performed. Postoperative period was complicated by acute pancreatitis, which prolonged the patient's convalescence period. Postoperative histological studies revealed carcinoid texture, 8 mm in diameter, with low mitotic activity, in immunohistochemistry — chromogranin (+++), synaptophysin (+++) in tumour cells.

Now, three months after the operation the patient is in good condition. The computer tomography of the abdomen and a diagnostic colonoscopy showed no pathologic changes.

**Key words:** duodenal polyp, endoscopic ultrasound, carcinoid

## SESJA V — prezentacje ustne

### 8-letni przebieg złośliwego rakowiaka uchyłka Meckela

**Anna Zemczak<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>,  
Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Małgorzata Borowska<sup>1</sup>,  
Bogdan Marek<sup>2</sup>, Lucyna Siemińska<sup>2</sup>,  
Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Andrea d'Amico<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii, <sup>2</sup>Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii ŚAM, Zabrze

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii-Instytut im Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

**Wstęp:** Uchylek Meckela to uwypuklenie jelita krętego, które występuje u mniej więcej 1–2% populacji. Rakowiaki uchyłka Meckela stanowią około 0,48% wszystkich rakowiaków, podczas gdy rakowiaki jelita cienkiego — 28,54%. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Średni wiek występowania choroby to 56,8 rok życia.

**Cel pracy:** Przedstawienie przypadku pacjentki ze złośliwym rakowiakiem uchyłka Meckela, która przez 7,5 roku nie była leczona z powodu zaawansowanej choroby podstawowej.

**Opis przypadku:** 70-letnią pacjentkę operowano w listopadzie 1997 roku z powodu przepukliny pachwinowej

prawostronnej. W badaniu histopatologicznym wycinka z sieci stwierdzono *neoplasma malignum metastaticum probabiliter carcinoid (ovario-genes?)*.

W grudniu 1997 roku wykonano zabieg usunięcia guza jajnika prawego. Podczas zabiegu stwierdzono dodatkowo obecność guza uchyłka Meckela średnicy około 2 cm (rozpoznanie histopatologiczne: złośliwy rakowiak uchyłka Meckela z przerzutami do sieci, więzadła szerokiego macicy, zatoki Douglasa). Stan ogólny pacjentki był dobry, a objawów klinicznych zespołu rakowiaka nie stwierdzono. W związku z rozsiały proces wewnątrzbrzuszny oraz naturą choroby podstawowej, chorej nie zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego. Przez 7,5 lat pacjentka pozostawała pod opieką lekarza POZ. W maju 2005 roku wykonano TK jamy brzusznej i stwierdzono obecność bogato unaczynionych przerzutów w wątrobie. Chorą skierowano do Kliniki Endokrynologii z podejrzeniem rozsiewu rakowiaka. Stan ogólny pacjentki był dobry. W wywiadzie wykazano okresowo występujące biegunki i napadowe zaczerwienienie twarzy. W wykonanych badaniach biochemicznych stwierdzono podwyższone stężenia markerów guzów neuroendokrynnych. W teście hamowania z Sandostatyną zaobserwowano znaczne obniżenie stężenia chromograniny A. Scyntygrafia receptorowa z użyciem <sup>111</sup>In-OctreoScan ujawniła wzmożone gromadzenie radioznacznika w wątrobie oraz w rzucie śródpiersia górnego lewego. Pozostałe badania obrazowe (TK klatki piersiowej, gastroskopia, kolonoskopia w świetle białym i autofluorescencji) nie wykazały zmian patologicznych. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (<sup>90</sup>Y-DOTATATE).

**Wnioski:** Nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne guzów neuroendokrynnych stwarzają szanse dla tych pacjentów, których wcześniej pozostawiono bez właściwego leczenia.

**Słowa kluczowe:** guz neuroendokrynnny uchyłka Meckela, analogi somatostatyny

## 8-year medical history of the malignant carcinoid tumor of Meckel's diverticulum

Anna Zemczak<sup>1</sup>, Beata Kos-Kudła<sup>1</sup>, Wanda Foltyn<sup>1</sup>, Janusz Strzelczyk<sup>1</sup>, Małgorzata Borowska<sup>1</sup>, Bogdan Marek<sup>2</sup>, Lucyna Siemińska<sup>2</sup>, Dariusz Kajdaniuk<sup>2</sup>, Andrea d'Amico<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology, <sup>2</sup>Division of Pathophysiology, Department of Pathophysiology and Endocrinology, Silesian Medical University, Zabrze

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute and Centre of Oncology, Gliwice Branch

**Introduction:** Meckel's diverticulum is a bulge of the ileum which occurs in about 1–2% of population. Carcinoid within Meckel's diverticulum is about 0.48%, while small intestinal

carcinoid tumors is 28.54% of all carcinoid tumors. That neoplasm occurs more frequently in males than females. The average age of these patients is 56.6 years.

**The aim of the study:** Presentation of a case with malignant carcinoid tumor of Meckel's diverticulum in patient, who has not been treated because of the advanced disease.

**Case report:** A 70-year-old female was operated on in November 1997, because of right inguinal hernia. Histopathological examination of omentum's surgical specimen showed neoplasma malignum metastaticum probabiliter carcinoid (ovario-genes?). In December 1997 the patient underwent surgery because of right ovarian tumor. During the operation, a Meckel's diverticulum tumor of 2 cm in diameter was affirmed (histopathological examination: malignant carcinoid tumor of Meckel's diverticulum with metastases to the omentum, broad ligament of the uterus and Douglas sinus). The general condition of the patient was good, there were no signs and symptoms of carcinoid syndrome. In connection with intra-abdominal dissemination process and the nature of basic illness, patient has not been qualified for any therapy.

For 7.5 years the patient remained under GP observation. In May 2005, a CT revealed well vascularized hepatic metastases. Patient was referred to Endocrinology Department with suspicion of dissemination of carcinoid tumor. At the time, the general health condition was good. In anamnesis, a periodically diarrhoea and flush were present. In the laboratory examination, elevated levels of neuroendocrine tumors markers were revealed. After injection of Sandostatin 100, chromogranin A levels decreased significantly. Scintigraphy with <sup>111</sup>In-OctreoScan showed the intensive uptake of the tracer in liver and in the upper left mediastinum. Other imaging (thorax CT, gastroscopy, conventional and autofluorescence — assisted colonoscopy) did not revealed any pathology. Patient was qualified for radionuclide therapy (<sup>90</sup>Y-DOTATATE).

**Conclusions:** New diagnostic and therapeutic procedures improve monitoring of patients with advanced neuroendocrine tumors, who were previously left without proper therapy.

**Key words:** neuroendocrine tumor Meckel's diverticulum, somatostatin analogs

## <sup>90</sup>Y-DOTATATE w leczeniu guzów neuroendokrynnych

Daria Handkiewicz-Junak, Beata Jurecka-Lubieniecka, Kornelia Hasse-Lazar, Józef Roskosz, Aleksandra Kukulska, Aleksandra Krawczyk, Sylwia Szpak-Ulczok, Barbara Jarząb

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Oddział, Gliwice

Mimo że guzy neuroendokrynne są bardzo heterogenną grupą nowotworów, ponad 80% z nich wykazuje ekspresję receptorów dla somatostatyny (sst). Fakt ten wykorzystuje się zarówno

w diagnostyce scyntygraficznej, jak i w terapii z zastosowaniem długodziałających analogów somatostatyny. Opracowanie w ostatnich latach metod znakowania analogów somatostatyny za pomocą emiterów promieniowania beta (np.  $^{90}\text{Y}$ ) umożliwia podjęcie prób ich terapeutycznego zastosowania.

**Cel pracy:** Ocena wczesnej skuteczności i działań niepożądanych leczenia z zastosowaniem  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE.

**Material i metody:** Do badania kwalifikowano chorych z nowotworami neuroendokrynnymi, którzy ze względu na zaawansowanie choroby lub jej lokalizację nie kwalifikowali się do standardowych metod leczniczych. W każdym przypadku rozpoznanie nowotworu stawiano na podstawie badania histopatologicznego lub cytologicznego, a gromadzenie izotopu w scyntygrafii z zastosowaniem  $^{111}\text{In}$ -OctreoScan potwierdzało ekspresję sst. Dodatkowo, przed leczeniem wykonywano badania radiologiczne, ocenę morfologii krwi oraz markerów nowotworowych i klirensu kreatyniny.

60 do 80 mCi  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE podawano w 30 minutowym wlewie dożylnym. W celu osłony nerek chorzy otrzymywali łącznie 2000 ml roztworu aminokwasów (Aminosteril).

**Wyniki:** Do Września 2005 roku leczono 17 chorych, z których 8 (47%) otrzymało co najmniej 2 cykle leczenia. U chorych tych oceniono toksyczność, jak i efekt leczenia po podaniu pierwszych dwóch aktywności terapeutycznych.

Leczenie było dobrze tolerowane przez większość chorych. U dwóch wystąpiły nudności i wymioty. Najczęstszym obserwowanym powikłaniem była leukopenia I<sup>o</sup> lub II<sup>o</sup>. U jednej chorej leczenie przerwano z powodu narastającej niewydolności nerek. Spośród 8 chorych leczonych co najmniej 2 razy, u dwóch uzyskano częściową remisję, której w badaniach biochemicznych towarzyszyło obniżenie stężenia chromograniny A (CgA) o ponad 50%. U pozostałych 6 chorych stwierdzono stagnację choroby nowotworowej. W jednym przypadku stagnacji choroby w badaniach obrazowych towarzyszyło zwiększenie CgA, u pozostałych chorych utrzymywał się na niezmienionym poziomie.

**Wnioski:** Leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny jest dobrze tolerowane, a wstępne wyniki wskazują, na korzystny efekt terapeutyczny możliwy do osiągnięcia, w przypadku braku skuteczności klasycznych metod terapeutycznych.

#### $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE in the treatment of neuroendocrine tumours

*Daria Handkiewicz-Junak, Beata Jurecka-Lubieniecka, Kornelia Hasse-Lazar, Józef Roskosz, Aleksandra Kukulska, Aleksandra Krawczyk, Sylwia Szpak-Ulczok, Barbara Jarzqb*

*Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute and Centre of Oncology, Gliwice Branch*

Although neuroendocrine tumours constitute a very heterogeneous group, they express somatostatin receptors in

more than 80% of cases. This fact allows both for effective diagnostic scintigraphy and treatment with long lasting somatostatin analogues. Introduction in the recent years of new somatostatin analogues and chelators feasible for stable labelling with radiometals allowed for development of new therapeutic strategy — radiopeptide therapy.

The aim of the work is to present our own experience with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE therapy of neuroendocrine tumours.

**Material and methods:** Patients with advanced tumours, who were not candidates for standard therapy were recruited to the study. In all cases the diagnosis of neuroendocrine tumour was based on histopathology or cytological examination and the expression of somatostatin receptors was proved in  $^{111}\text{In}$ -OctreoScan scintigraphy. Other diagnostic procedures included radiological examinations and blood samples evaluations. 60 to 80 mCi of  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE treatment was delivered intravenously. Patients were scheduled to 4 cycles of therapy administered in 3 months intervals. Before and after the injections of radiolabelled peptide, amino acid solution (Aminosteril) was administered to inhibit tubular reabsorption of radiopeptide.

**Results:** Seventeen patients were recruited into the study until September 2005. Eight of them (47%) were received at least two cycles of therapy. These patients were evaluated for efficacy and toxicity of the treatment.  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE application was well tolerated. Two patients suffered from nausea and vomits. The most frequent side effects were leucopenia of first or second grade. In one patient therapy had to be terminated due to nephrotoxicity. Partial remission was achieved in 2 out of 8 patients who received at least two cycles of therapy. In both of them radiological response was followed by decrease in chromogranin A concentration. In the other 6 patients stable disease was diagnosed. CgA concentration did not change in 5 of them and in one increased during the therapy.

**Conclusions:**  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE therapy is well tolerated and can result in tumour objective response in patients who are not candidates for other therapeutic modalities.

#### Chirurgiczne leczenie neuroendokrynnych guzów trzustki — doświadczenie jednego ośrodka

*Andrzej Cichocki<sup>1</sup>, Mariusz Józwiak<sup>1</sup>, Jarosław Ćwikła<sup>2</sup>, Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>1</sup>, Katarzyna Roszkowska-Purska<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa*

*<sup>2</sup>Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa*

**Cel pracy:** Neuroendokrynne guzy trzustki stanowią stosunkowo niewielką grupę guzów tego narządu. Potencjał ich złośliwości jest różnicowany, ale generalnie rokowanie jest tu lepsze niż w rakach gruczołowych. Celem niniejszej pracy była ocena wyników leczenia chirurgicznego neuroendokrynnych guzów trzustki leczonych w naszej klinice w ciągu ostatnich 10 lat.

**Materiał i metody:** W latach 1995–2005 leczeniu chirurgicznemu z powodu neuroendokrynnych guzów trzustki zostało poddanych 32 chorych (stanowi to 15% wszystkich resekcji trzustki wykonanych w tym czasie w klinice). Do badania zakwalifikowano 22 kobiety i 10 mężczyzn, średnia wieku wynosiła 54,4 roku (zakres 26–74 lat). 17 chorych miało guzy słabo zróżnicowane (rak neuroendokrynnny), 11 miało guzy dobrze zróżnicowane, były 2 przypadki insulinoma, 1 przypadek lipoma i jeden guz trzustki wydzielający ACTH. W 5 przypadkach guzy trzustki stanowiły element zespołu MEN-1. W 24 przypadkach wykonano resekcję trzustki (pancreatoduodenektomia lub dystalna resekcja trzustki), w 2 przypadkach miejscowe wycięcie guza, w 6 przypadkach możliwe było tylko wykonanie zespołu omijających. W przypadkach, w których resekcja była radykalna (R0) leczenie chirurgiczne było jedynym zastosowaniem. Chorzy, u których zabieg nie był radykalny i/lub mieli ogniska przerzutowe otrzymali chemioterapię, w jednym przypadku radioterapię z pól zewnętrznych, w trzech przypadkach leczenie radioizotopowe.

**Wyniki:** W przebiegu pooperacyjnym odnotowano jeden zgon. Okres obserwacji wynosi od 2 miesięcy do 7 lat. We wszystkich guzach czynnych hormonalnie (VIP-oma, zespół ACTH, 2 przypadki insulinoma) objawy kliniczne ustąpiły po zabiegu chirurgicznym. 20 chorych bez przerzutów wciąż żyje, w tym wszyscy chorzy z guzami dobrze zróżnicowanymi. 5 chorych, u których zabieg chirurgiczny nie był radykalny (R0) zmarło (przeżycie 1–5 lat). U 2 chorych, u których zastosowano chemioterapię, choroba jest stabilna. 5 chorych, u których zastosowano chemioterapię i/lub leczenie radioizotopowe wciąż żyje, mimo rozwoju choroby.

**Wniosek:** Chorzy z neuroendokrynnymi guzami trzustki wymagają innej taktyki leczenia niż chorzy z rakiem gruczołowym. Guzy neuroendokrynnne mogą być wyleczone całkowicie lub też ich przebieg może być kontrolowany przez wiele lat, nawet w przypadkach zaawansowanych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w celu lepszej kontroli choroby nawet w przypadkach, gdzie radykalny zabieg jest niemożliwy. Chemioterapia, radioterapia i leczenie radioizotopowe mogą być przydatne w długotrwałej kontroli choroby nowotworowej przynajmniej w niektórych przypadkach z ogniskami przerzutowymi.

## Surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors — single center experience

Andrzej Cichocki<sup>1</sup>, Mariusz Jóźwiak<sup>1</sup>,  
Jarosław Ćwikła<sup>2</sup>, Anna Nasierowska-Guttmejer<sup>1</sup>,  
Katarzyna Roszkowska-Purska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration, Warsaw

**Aim of the study:** Tumors of endocrine pancreas are relatively small group of all pancreatic tumors. Their malignan-

cy potential is differentiated but in general prognosis is better than in adenocarcinomas. Aim of our study was evaluation of the results of surgical management of neuroendocrine pancreatic tumors treated in our institution during last 10 years.

**Material and methods:** Between 1995 and 2005, 32 patients underwent surgery because of neuroendocrine tumors of the pancreas (15% of all pancreatic resections performed in the department). There were 22 women and 10 men, mean age was 54.4 years (range 26–74 years). 17 patients had poorly differentiated endocrine tumors (carcinoma), 11 had well differentiated tumors, there were 2 cases of insulinoma, 1 VIPoma and 1 ACTH excreting tumor. In 5 of them pancreatic tumor was an element of MEN-1 syndrome. Pancreatic resection (pancreatoduodenectomy or distal pancreatectomy) was performed in 24 cases, local excision in 2 cases and in 6 cases only palliative bypass procedures were feasible. If attempted R0 resection was achieved surgery was the only treatment. Patients with metastatic disease and/or not radical resection received chemotherapy, in one case the patient received external beam irradiation and in 3 cases radioisotope treatment.

**Results.** There was 1 postoperative death. Follow-up is 2 months to 7 years. In all cases with hormonally active tumors (VIPoma, ACTH syndrome tumor and 2 insulinomas) all clinical symptoms disappeared after surgery. 20 patients without metastatic disease are alive including all patients with well differentiated cancer. 5 patients where surgery was not radical (R0) died (survival was 1–5 years). 2 patients with metastatic disease received chemotherapy and their disease is stable. 5 patients despite chemotherapy and radioisotope treatment are progressing but still alive.

**Conclusions.** Patients with pancreatic neuroendocrine tumors require different approach than patients with pancreatic adenocarcinoma. Their disease can be cured or managed for relatively long time even in advanced cases. Surgery is indicated for better control of the disease even in cases where radical resection is not possible. Chemotherapy, radiotherapy and radioisotope treatment can be helpful at least in selected cases in long term control of patients with metastatic disease.

## Pięcioletnia remisja rakowiaka oskrzela wydzielającego GHRH z objawami akromegalii

Marek Bolanowski<sup>1</sup>, Katarzyna Zatońska<sup>1</sup>, Jacek Daroszewski<sup>1</sup>, Marek Marciniak<sup>2</sup>, Marta Rzeszutko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Wrocław

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Wrocław

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej AM, Wrocław

**Wstęp:** Akromegalia jest spowodowana z reguły guzem przysadki wydzielającym GH. Niezwykle rzadko (< 1%



przypadków) obserwuje się akromegalię w przebiegu ektopowego wydzielania GHRH przez guzy oskrzeli, płuc, trzustki oraz jelit.

**Cel pracy:** Przedstawienie skutecznego wyleczenia przypadku akromegalii spowodowanej ektopowym wydzielaniem GHRH przez rakowiaka oskrzela.

**Opis przypadku:** W 1999 roku na podstawie typowych objawów klinicznych potwierdzonych wysokimi wartościami GH i IGF-1 u 61-letniej kobiety rozpoznano akromegalię. W obrazie MRI nie stwierdzono guza przysadki, lecz jej powiększenie, wykazano obecność guza prawego płuca wielkości 10 cm i wysokie stężenie GHRH. W 2000 roku usunięto rakowiaka prawego oskrzela. Potwierdzono normalizację wydzielania GH, IGF-1 i GHRH oraz zatrzymanie postępu akromegalii. W 2005 roku (5 lat po leczeniu operacyjnym) utrzymuje się remisja choroby potwierdzona prawidłowymi wynikami GH, IGF-1, chromograniny A oraz badań obrazowych płuc i przysadki.

**Słowa kluczowe:** akromegalia, ektopia GHRH, rakowiak

### Five year remission of GHRH secreting bronchial carcinoid with acromegaly

**Marek Bolanowski<sup>1</sup>, Katarzyna Zatońska<sup>1</sup>, Jacek Daroszewski<sup>1</sup>, Marek Marciniak<sup>2</sup>, Marta Rzeszutko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław

<sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Wrocław

<sup>3</sup>Department of Pathology, Medical University, Wrocław

**Introduction:** Acromegaly is usually caused by GH secreting pituitary adenoma. Extremely rare (< 1% of cases) acromegaly can be observed in the course of ectopic GHRH secretion by bronchial, lung, pancreatic or intestinal tumor.

**Aim of the study:** Presentation of the case of successfully treated acromegaly due to ectopic GHRH secretion from bronchial carcinoid tumor.

**Case report:** In 1999 acromegaly was diagnosed in 61-year old woman based on typical clinical picture and elevated GH and IGF-1 levels. No pituitary tumor was seen on MRI scans, pituitary was enlarged, right lung tumor (10 cm size) and elevated GHRH were documented. Carcinoid tumor surgery was carried out in 2000. Normalization of GH, IGF-1 and GHRH secretion, and stop in acromegaly progress were achieved. In 2005 (5 year after surgery) acromegaly is still in the remission, normal results of GH, IGF-1, chromogranin A and normal chest and pituitary images are present.

**Key words:** acromegaly, ectopic GHRH, carcinoid

### Zespół ektopowego wydzielania ACTH w przebiegu wysokozróżnicowanego raka neuroendokrynnego trzustki, opis przypadku

**Anna Lewczuk<sup>1</sup>, Krzysztof Sworczak<sup>1</sup>, Dariusz Zdrożny<sup>2</sup>, Małgorzata Siekierska-Hellmann<sup>1</sup>, Zbigniew Śledziński<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Zaburzeń Hemostazy, Gdańsk

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej, Gdańsk

Guzy neuroendokrynne są nowotworami o zróżnicowanej złośliwości, posiadającymi zdolność syntezy i uwalniania hormonów, ich prekursorów oraz amin biogenych. Wywodzą się z gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz rozproszonych komórek endokrynnych. Obraz kliniczny zależy od rodzaju hormonów i/lub amin syntetyzowanych i wydzielanych przez nowotwór. W większości przypadków guzy rosną wolno, a przerzuty pojawiają się przed wystąpieniem objawów klinicznych.

Prezentujemy przebieg kliniczny, trudności diagnostyczne i stosowane metody leczenia 59-letniego mężczyzny z zespołem ektopowego wydzielania ACTH w przebiegu wysokozróżnicowanego raka neuroendokrynnego trzustki.

Za początek choroby można uznać 1999 rok, kiedy to wystąpiło wzmożone łaknienie i pobolewania w nadbrzuszu ustępujące po jedzeniu. W 2000 roku nagle rozwinęła się miopatia, chudnięcie, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze oraz okresowo skaza krwotoczna. Badania dodatkowe ujawniły hipokaliemię i małopłytkowość. Wykluczono zespół Conna. Objawy, chociaż o zmiennym nasileniu utrzymywały się przez kolejne miesiące. W 2001 roku w Klinice Endokrynologii obserwowano dodatkowo ciemne zabarwienie skóry, zaburzenia rytmu snu i czuwania. Badania dodatkowe ujawniły ACTH — zależną hiperkortyzolemię z paradoksalną odpowiedzią na Dexamethason, zmianę ogniskową w okolicy ogona trzustki oraz brak ognisk gromadzenia znacznika w badaniu Octreoscan. Zastosowano aminoglutetymid, uzyskując ustąpienie objawów klinicznych. Usunięta zmiana ogona trzustki odpowiadała wysokozróżnicowanemu rakowi neuroendokrynnemu. Po rocznej remisji nastąpił nawrót objawów klinicznych. Ponownie nie obserwowano gromadzenia znacznika w badaniu Octreoscan i MIBG. Badanie PET ujawniło ogniska wzmożonego metabolizmu glukozy w rzucie lewego nadnercza i śledziony. Badanie histopatologiczne preparatów operacyjnych ujawniło przerzut raka do nadnercza. Kolejny nawrót objawów klinicznych wystąpił latem 2004 roku. Na podstawie

obrazu MRI i biopsji gruboigłowej wątroby ustalono wskazania do termoablacji ognisk przerzutowych w wątrobie. Ogniska w wątrobie nie wykazywały wzmożonego metabolizmu w badaniu PET, a także obecności receptorów dla somatostatyny.

Nadal utrzymuje się remisja kliniczna. Jednak na podstawie analizy zmienności stężeń ACTH i chromograniny A, które okazały się wczesnymi i czułymi wskaźnikami nawrotu choroby w celu ujawnienia kolejnych ognisk przerzutowych podjęto diagnostykę.

## Pancreatic neuroendocrine carcinoma with ectopic ACTH syndrome, a case report

**Anna Lewczuk<sup>1</sup>, Krzysztof Sworczak<sup>1</sup>,  
Dariusz Zdrożny<sup>2</sup>, Małgorzata Siekierska-Hellmann<sup>1</sup>,  
Zbigniew Śledziński<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Endocrinology and Hemostatic Disorders, Gdańsk

<sup>2</sup>Department of General and Endocrine Surgery and Transplantation, Medical University, Gdańsk

Neuroendocrine tumours are derived from neuroendocrine cells which are capable of synthesis and release amines and hormones. Most neuroendocrine tumours are well-differentiated and slowly growing. Some tumours are poorly differentiated carcinomas that are rapidly growing and have a poor prognosis. Besides neuroendocrine markers, multiple hormones are produced and, in some instances, also released into bloodstream to determine a hyperfunctional syndrome. Patients with malignant tumours may present mixed syndromes. Distant metastases at the time of diagnosis are common.

We present the clinical course, diagnostic difficulties and the therapy of 59 years old man with an ectopic corticotropin syndrome caused by a neuroendocrine tumour of the pancreas.

At the beginning of disease in 1999 year, the patient reported only a nonspecific abdominal pain and a hyperphagia. One year later the patient developed muscle weakness, new-onset hypertension, diabetes mellitus, weight loss and diathesis. The laboratory investigation showed hypokalemia and thrombocytopenia. A primary hyperal-

dosteronism was excluded. In 2001 the patient was admitted to our hospital. At initial presentation he suffered from the same symptoms and signs like earlier. Additionally he had disturbed sleep pattern and marked pigmentation was noted. Serum cortisol was greatly elevated. ACTH remained high and did not rise further after the injection of CRH. Paradoxical response to dexamethasone, increase in glucocorticoid excretion, was affirmed. The typical Cushing habitus was absent. The computed tomography scan demonstrated a mass in the pancreatic region. The somatostatin receptor scintigraphy result was negative. Hormonal symptoms were controlled by the medical treatment. A symptomatic relief occurred when aminoglutethimide was given. Subsequently the man underwent a distal pancreatic resection. The well differentiated neuroendocrine carcinoma of the pancreas with the metastasis into one peripancreatic lymph node was diagnosed. Preoperative procedures excluded the metastatic disease in the liver. The patient received no further treatment, but returned for follow-up examinations. Eighteen months later all previous symptoms relapsed. The second octreotide scan as well as MIBG scintigraphy result was negative. Whole-body PET with 18F-FDG demonstrated intensive uptake in the left adrenal gland and in the spleen. A splenectomy and a left-sided adrenalectomy was performed. The histological investigation confirmed the metastasis to the adrenal gland. After the surgery the patient quickly recovered. Another clinical relapse occurred in the summer 2004. Repeated MRI scan showed a pathological mass in the liver. After confirming the histological diagnosis by a core-needle biopsy, a thermal ablative therapy of liver metastases was performed. The liver metastases <sup>111</sup>Indium octreotide uptake were negative, as well as PET with 18F-FDG. Symptomatic improvement and significant decrease of tumour markers were achieved.

At this time, the patient reported no symptoms. His laboratory examinations remain in reference ranges except for chromogranin A plasma concentration and a little higher than normal, but systematically raising, ACTH plasma level. In our opinion chromogranin A and ACTH are the most sensitive markers for detection of further growing neuroendocrine carcinoma in this case. These biochemical abnormalities suggest relapse of the tumour.